

THESIS

MUNICH

1965

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER
ANAPHYLAXIE AN DER KANINCHENCORNEA
UNTER VERWENDUNG VON SEREN UND
HORNHAUTBREI VERSCHIEDENER
TIERSPEZIES

Ursula Bräuer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER
ANAPHYLAXIE AN DER KANINCHENCORNEA
UNTER VERWENDUNG VON SEREN UND
HORNHAUTBREI VERSCHIEDENER
TIERSPEZIES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Bräuer
aus Berlin

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. J. MERTÉ
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.) EINLEITUNG	5
a) Einige Grundbegriffe aus dem Gebiet der Allergie	5
Begriffsbestimmung und Kennzeichen der allergischen Reaktionen	5
Charakter und Herkunft der Antigene	6
Die Antwort des Organismus auf eine Antigenzufuhr	8
b) Kurze Zusammenfassung aller bis jetzt durchgeführten Versuche von allergischen Reaktionen auf dem Gebiet der Ophthalmologie	10
Anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch intravenöse oder subcutane Injektionen	10
Anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch intracorneale Injektionen von artfremden Seren	11
Anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch Injektionen von artfremdem Serum in den Glaskörper und in die Vorderkammer	12
Anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch Injektionen von Hornhautbrei	14
Anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch Injektionen mit Linseneiweiß	15
c) Kurze Betrachtungen über die Spezifität serologischer Reaktionen	16
2.) PROBLEMSTELLUNG	18
3.) EIGENE VERSUCHE	
a) Methodik	19
b) Versuchsprotokolle	22
c) Versuchsergebnisse	36
d) Diskussion der Versuchsergebnisse	40

1. EINLEITUNG

a) EINIGE GRUNDBEGRIFFE AUS DEM GEBIET DER ALLERGIE

BEGRIFFSBESTIMMUNG UND KENNZEICHEN DER ALLERGISCHEN REAKTIONEN

Seit den grundlegenden Arbeiten von RICHET versteht man unter Anaphylaxie, eine Bezeichnung, die auch von ihm geprägt wurde, eine erworbene spezifische Überempfindlichkeit gegenüber Antigenen. PIRQUET definierte diesen Zustand als Allergie. Man kann diese beiden Begriffe so trennen, daß man als Anaphylaxie den experimentell erzeugten Zustand, als Allergie das klinische Erscheinungsbild bezeichnet.

RICHET arbeitete mit Aalseren, Miesmuscheln und extrahierte aus den Tentakeln von Aktinien einen Eiweißkörper, den er als Aktinokongestin bezeichnete. Die mit diesem Eiweißkörper vorbehandelten Tiere reagierten in Form eines anaphylaktischen Schocks auf Mengen, die von nicht vorbehandelten Tieren standstillig vertrugen wurden. PIRQUET und SCHICK führten ähnliche Versuche mit artfremden Serum durch. Die vorbehandelten Tiere reagierten auf eine neuerliche Injektion desselben Agens schneller und intensiver. Wurde die Reinjektion intravenös durchgeführt, so traten Unruhe, eine Steigerung der Atemfrequenz, Stuhl- und Harnentleerung, Senkung des arteriellen Blutdrucks mit Pulsbeschleunigung auf, der ein Exitus letalis im anaphylaktischen Schock folgte. Aus diesen Versuchen erarbeitete PIRQUET das Krankheitsbild der Serumkrankheit beim Menschen.

Die anaphylaktische Reaktion kann sich in zwei Formen äußern. Einmal als anaphylaktischer Schock mit Krämpfen, Bewußtlosigkeit und Temperatursturz. Beim Tier findet man Schockorgane, die für jede Spezies verschieden sind. Beim Meerschweinchen kommt es zu Spasmen der Bronchialmuskulatur, beim Hund zu Gefäßkontraktionen im Splanchnicusgebiet und beim Kaninchen zu Spasmen der Lungengefäße.

Zum anderen kann sich die anaphylaktische Reaktion in Form einer lokalen Reaktion äußern. Dieser Modus wurde von ARTHUS im Jahre 1903 gefunden und das nach ihm benannte Phänomen besteht darin, daß nach wiederholter subcutaner oder intracutaner Injektion eines artfremden Serums, ARTHUS arbeitete mit Pferdeserum, an der Applikationsstelle Ödeme und Nekrosen als Ausdruck einer örtlichen anaphylaktischen Reaktion entstehen.

Bei der experimentell erzeugten lokalen Anaphylaxie kann man drei Ausbreitungsformen unterscheiden:

1. Ist die zugeführte Antigenmenge gering, so bleibt die anaphylaktische Ent-

zündung auf die Stelle der Antigenzufuhr beschränkt. Der Höhepunkt der Sensibilisierung tritt später ein.

2. Ist die Antigenmenge größer, so erfolgt eine "elektive Sensibilisierung" in Form einer Ausbreitung auf das ganze entsprechende Organsystem.

3. Erfolgt eine massive Antigenzufuhr, so antworten zahlreiche Organe mit einer anaphylaktischen Entzündung.

Ein wichtiges Kennzeichen der Anaphylaxie ist die passive Anaphylaxie, d. h. die Übertragbarkeit des anaphylaktischen Zustandes auf ein völlig gesundes Tier. Trägt man z. B. eine durch Keratitis anaphylactica erkrankte Cornea ab, so kann man mit dem daraus gewonnenen Extrakt durch Injektion in die Cornea eines gesunden Tieres eine schwere Keratitis erzeugen.

Übersteht ein Tier den anaphylaktischen Schock, so ist es gegenüber einer neuerlichen Antigenzufuhr unempfindlich. Dieses Phänomen bezeichnet man als Antianaphylaxie. Die "Immunität" geht wieder langsam in das Stadium der Überempfindlichkeit über. Eine Antianaphylaxie kann man auch dadurch erzeugen, daß man zur Reinjektion nicht das zur Vorbehandlung verwendete Antigen sondern einen anderen Eiweißkörper benutzt. Injiziert man z. B. einem Meerschweinchen intraperitoneal Schweineserum und nach 14 Tagen Rinderserum, so tritt keine Reaktion ein. Nach weiteren 12 Tagen erfolgt auf eine nochmalige Injektion mit Schweineserum wiederum keine Reaktion.

Betrachtet man histologisch eine anaphylaktische Reaktion, wie sie z. B. gut am ausgespannten Mesenterium des Frosches sichtbar gemacht werden kann, so sieht man eine Stase, die Kapillaren sind maximal erweitert und in den dilatierten Kapillaren finden sich Erythrocyten. Nach 30 Minuten tritt an Venen und Arterien eine Kontraktionsstille ein. Makroskopisch erscheint der Darmteil hyperämisch und ödematös.

CHARAKTER UND HERKUNFT DER ANTIGENE

Wenn man eine körperfremde oder strukturveränderte körpereigene Substanz unter Umgehung des Verdauungstraktes appliziert, so kommt es zur Antikörperbildung. Antigene haben makromolekulare Struktur und sind in den verschiedensten Stoffkategorien des Tier und Pflanzenreiches anzutreffen, wobei den Eiweißkörpern die größte Bedeutung zukommt. Maßgebend für die antigenen Eigenschaften eines Eiweißkörpers ist das Vorhandensein eines aromatischen Kerns. So besitzt Gelatine diesen nicht und hat daher auch keine antigenen Eigenschaften. Auch die Protamine haben keinen oder nur einen schwachen antigenen Charakter. So sehr die makromolekulare Trägersubstanz für die Antigenität Voraussetzung ist, so wenig prägt sie die Struktur der Antikörper. Vermutlich trägt der makromolekulare Verband die Verantwortung für die Unangreifbarkeit der Fremdsubstanz durch die Enzy-

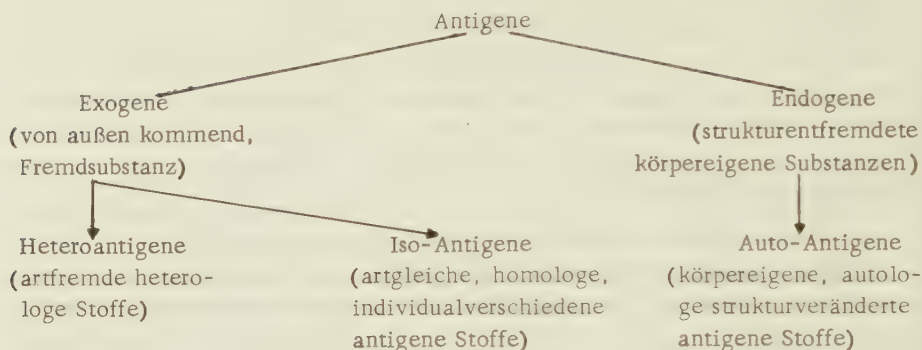
me des kontaminierten Organismus. Entscheidend für die Spezifität des resultierenden Antikörpers ist die kleinste reagierende Oberflächeneinheit des Makromoleküls, die sogenannte determinante Gruppe. Die in der Natur vorkommenden Antigene sind multivalent, d.h. sie besitzen mehrere untereinander verschiedene determinante Gruppen. Bei diesen antigenen Determinanten handelt es sich um Oligopeptide aus vermutlich 12 Aminosäuren. Die Reihenfolge der Aminosäurebindung scheint dabei entscheidend zu sein, wobei die endständigen Moleküle der Proteinenden spezifitätsbestimmender sind als die zentraler gelegenen Aminosäuren der antigenen Oligopeptide.

Während für die Antigenität = Sensibilisierungsfähigkeit das Makromolekül als biochemische Einheit erforderlich ist, reichen zur Reaktionsfähigkeit mit dem gebildeten Antikörper noch Spaltprodukte oder auch strukturverwandte Stoffe aus. Die niedriger molekularen nicht antigenen aber reaktionsfähigen Antigenfragmente bezeichnet man als **Haptene**.

Während man früher der Ansicht war, daß eine Substanz Eiweißcharakter besitzen müsse um als Antigen wirksam zu sein, gilt es heute als gesichert, daß nicht nur Eiweißkörper sondern auch Polysaccharide, Lipide und Komplexverbindungen dieser Stoffklassen Antigene sein können. 1924 zeigte erstmals LANDSTEINER, daß neben globulinartigen Eiweißmolekülen auch Nichteiweißradikale, dann allerdings mit Proteinen gekoppelt, antigene Eigenschaften besitzen können. So entsteht z.B. eine solche Substanz, wenn man diazotiertes Atoxyl mit Pferdeserum koppelt. Lipide kommen meist als Komplexverbindungen mit Proteinen und Polysacchariden vor. In dieser Form besitzen sie Vollantigencharakter. Rein isolierte Lipide haben nur Haptencharakter. Sie können aber durch Mischung mit Proteinen, die Globuline sein müssen, vor der Injektion Antigencharakter "geliehen" bekommen. Diese Proteine werden als Schlepper bezeichnet und machen durch ihre Verankerung an die Halbantigene diese zu Vollantigenen. Das bekannteste Lipidhapten ist die in der Luesdiagnostik verwendete, aus Rinderherzen gewonnene Phosphatidsäure. (Cardiolipin) Es sei noch hinzugefügt, daß die Endotoxine Gluco-Lipide sind.

Als Beispiel für die Antigenität von Polysacchariden seien die Kapselpolysaccharide der heute mehr als 70 serologisch differenzierbaren Pneumokokkentypen angeführt. Die determinante Gruppe im hochmolekularen Verband beschränkt sich auf 1-3 (-6) endständige, glukosidisch gebundene Zuckermoleküle.

Einteilung der Antigene nach der Herkunft



Die eben dargelegten Ausführungen bezogen sich auf die Zuführung von körperfremden Substanzen. EHRlich stellte den Begriff des "Horror autoxicus" auf, d.h. er nahm an, daß das Eiweiß exogenen Ursprungs sein müsse, um als Antigen zu wirken. Schon um 1900 haben LANDSTEINER, METSCHNIKOFF und ein wenig später auch UHLENHUTH erkannt, daß eine Substanz keineswegs den Charakter des Artfremden, ja nicht einmal den Charakter des Körperfremden haben muß, um antigen wirksam zu werden. Innerhalb der gleichen Art sind Antigenwirkungen möglich, wenn Zellen oder Gewebsbestandteile eines Individuums auf ein anderes Individuum einzuwirken vermögen. Die dabei gebildeten Antikörper bezeichnet man als Iso-Antikörper. Antigenwirkungen können sogar von körpereigenen Zellen, Geweben oder Gewebsbestandteilen ausgehen. Die dabei wirksamen Antigene bezeichnet man als Auto-Antigene und die dabei auftretenden Antikörper als korrespondierende Auto-Antikörper. WITELSKY konnte durch moderne Untersuchungsmethoden diese Ergebnisse untermauern. Die jeweils gebildeten Auto-Antikörper nach Injektion von körpereigenen Schilddrüsenextrakten konnten durch radioaktive Markierung oder durch Kopplung an einen Farbstoff nachgewiesen werden.

DIE ANTWORT DES ORGANISMUS AUF EINE ANTIGENZUFUHR

Unter einer Sensibilisierung versteht man die Antikörperbildung nach Zuführung eines Antigens. Die Antikörperbildung vollzieht sich in den zu Plasmazellen umgebauten Mesenchymzellen. Der Weg des Antigens ist bis in das Golgi-Feld der Zelle verfolgbar, der Nachweis des Antikörpers von der Golgi-Randzone ab. (F. Schmid, 1963) Die biochemischen und molekularen Prozesse der Antikörperbildung sind allerdings bis heute noch ein Feld der Theorien. Es seien hier kurz die 3 wichtigsten Theorien erwähnt;

1.) Ehrlichsche "Seitenkettentheorie"

2.) Die direkte "Matrizentheorie" (Pauling u. Haurowitz)

Diese Theorie geht davon aus, daß Antigen in der Antikörperbildungsstätte vorhanden ist. Die Antigene ändern nun auf enzymatischem Weg adaptiv-steuernd die Globulinsynthese, so daß die auf das Antigen abgestellte Globulinsynthese auch ohne Antigenanwesenheit enzymatisch fortgesetzt werden kann.

3.) "Klon"-Selektionstheorie (Lederberg u. Burnet)

Diese beiden Forscher nehmen an, daß die meisten Plasmazellen nur einen spezifischen Antikörper bilden und auf ein multiples Antigenangebot nur auf ein Antigen reagieren. Dieses soll damit erklärt werden, daß es verschiedene Plasmazellstämme (Klone) gibt, die jeweils nur durch bestimmte Antigene zur Antikörperbildung stimuliert werden. Die Antikörperbildung erfolgt auf RNS-Basis. Im Lauf der intrazellulären Antikörpersynthese scheint der Polymerisationsgrad der RNS bis zur Kristallbildung zuzunehmen. Die gebildeten Antikörper sind Proteine, die sich bei der elektrophoretischen Untersuchung in der beta 2 und gamma Globulinfraktion finden. Nach dem Molekulargewicht unterscheidet man niedrig und höher molekulare Antikörper. Die determinierenden Molekülabschnitte an Antigen und Antikörper fügen sich räumlich ineinander und werden durch Wasserstoffbrücken, Coulomb-Kräfte zwischen den NH₂ und COOH Gruppen sowie durch intermolekular wirkende Van der Waalsche elektrische Anziehungskräfte fixiert gehalten. Durch Antigenezufuhr, Erwärmung, Harnstoff, saures pH ist die Antigen-Antikörper Bindung dissoziierbar.

Abschließend sei noch erwähnt, daß es ganz gleichgültig ist, an welcher Stelle des Körpers das Antigen deponiert wird. Auch die gefäßlose Cornea und die Conjunctiva nehmen an der Gesamtallergisierung des Organismus teil. Zahlreiche Autoren wie KÜMMEL, SATTLER, WESSELY, KRUSIUS und ELSCHNIG konnten diese Tatsache beweisen. Nachdem eine gewisse Zeit, das sog. Inkubationsstadium verstrichen ist, welches abhängig ist von der Dosis des zugeführten Antigens, dem Zuführungsweg und der Art des verwendeten Antigens kommt es zu einer Bindung zwischen Antigen und Antikörper. Dabei werden zunächst nur zellständige Antikörper gebildet. Wird die Immunisierung fortgesetzt, so bilden sich auch zirkulierende Antikörper im Blut. Erneuter Kontakt mit dem auslösenden Antigen führt zum Zelluntergang, verursacht durch die zirkulierenden Antikörper im Blut. Sind keine zirkulierenden Antikörper vorhanden, so kommt es zu einer Entzündungsreaktion im Gewebe. Wenn es sich um den Frühreaktionstyp der allergischen Entzündung handelt, so kommt es zu einer exsudativen Entzündung. Liegt die Spätform der allergischen Reaktion vor, so kommt es zu einer produktiv-granulomatösen Entzündung. Für diese Spätform sind Antikörper verantwortlich, die im Gegensatz zur Frühreaktion von vornherein zellfixiert bleiben, also niemals in die Zirkulation kommen.

Nicht die Antigen-Antikörperreaktion als solche führt zu dem Symptomenkomplex der anaphylaktischen Reaktion oder des anaphylaktischen Schocks, sondern durch die Bindung des Antigens an den Antikörper kommt es zum Freiwerden von sog. H-Stoffen, von denen das Histamin der wichtigste Vertreter ist.

b) KURZE ZUSAMMENFASSUNG ALLER BIS JETZT DURCHGEFÜHRTEN VERSUCHE VON ALLERGISCHEN REAKTIONEN AUF DEM GEBIET DER OPHTHALMOLOGIE

ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN, AUSGELÖST DURCH INTRAVENÖSE ODER SUBCUTANE INJEKTIONEN

In einem gewissen Prozentsatz von Fällen gelingt es, durch intravenöse oder subcutane Injektionen lokale anaphylaktische Erscheinungen hervorzurufen wobei es gleichgültig ist, ob die Anaphylaxie bereits am Auge ausgelöst oder nur vorbereitet war. KÜMMEL führte 1910 eine allgemeine Sensibilisierung des Organismus durch, indem er Kaninchen artfremdes Serum intravenös injizierte. Die Reinjektion wurde am Auge vorgenommen. Die umgekehrte Versuchsanordnung, wie sie auch von v. SZILY durchgeführt wurde, zeigte die sog. Herd- oder Aufflammungsreaktion am vorbehandelten Auge. Das Zustandekommen dieser Reaktion stellt man sich so vor, daß an der Stelle der geweblichen Anaphylaxie immer eine Minusleistung des Antikörpermechanismus besteht. Die Antikörperbildung erstreckt sich über den ganzen Organismus, die aber in Folge der allzu großen Belastung an der Stelle der Vorbehandlung zurückbleibt. Der Antikörpermechanismus, der durch Abstoßen von Antikörpern die Körperzelle vor der Antigeninvasion schützen soll, bleibt dort insuffizient, da hier die Abstoßung weniger gut vonstatten geht. Erfolgt nun eine neuerliche Belastung vom Blut aus, so wird allein die Stelle der lokalen Vorbehandlung versagen. Das Antigen wird daher dort in die antikörperhaltigen Zellen aufgenommen und dadurch die anaphylaktische Entzündung ausgelöst.

Ebenso gelang es KÜMMEL durch subcutane Sensibilisierung mit artfremdem Serum eine heftige Iridocyclitis auszulösen, nachdem nach 3 - 8 Wochen die Reinjektion desselben Antigens in den Glaskörper erfolgt war.

PFEIFFER und MITA beschäftigten sich besonders mit den Temperaturverhältnissen, die im Rahmen des anaphylaktischen Schocks zu beobachten sind. Dabei immunisierten sie Meerschweinchen intraperitoneal mit Schweineserum und führten nach 20 Tagen die Reinjektion mit demselben Antigen durch, wobei ein Temperatursturz beobachtet werden konnte. Auf Reinjektion mit anderem Serum blieb die Temperatur konstant. Dabei wurde festgestellt, daß das Optimum der Reaktion mit Temperatursturz am 20. Tag nach der Erstinjektion lag.

ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN, AUSGELÖST DURCH INTRACORNEALE INJEKTIONEN VON ARTFREMDEN SEREN

1911 gelang es erstmals WESSELY, das nach ihm benannte Phänomen an der Kaninchencornea mit inaktiviertem artfremden Serum auszulösen. Dabei ging WESSELY von der Tatsache aus, daß Pneumokokkenulcera längere Zeit nach der Infektion progredient werden können, und er sah als Ursache eine von der Cornea ausgehende und an ihr zum Ausdruck kommende Umstimmung des Organismus im Sinne einer Überempfindlichkeit an. Er stellte sich dabei die Frage, ob sich die Cornea an einer anaphylaktischen Reaktion beteiligen könne. Nachdem WESSELY 1-2 Tropfen inaktivierten Rinder- oder Pferdeserums in das Parenchym der Cornea injiziert hatte, traten am 14. Tag post injectionem tiefliegende Trübungsflecken an ihr auf, die an Intensität und Ausdehnung zunahmen. Nach 14-17 Tagen war der Höhepunkt überschritten und die Trübung bildete sich zurück. Diese ist entweder diffus oder kleinfleckig, oder aber sie manifestiert sich in Form einer sektorenförmigen Gestalt, die bis zur Mitte der Cornea reicht. Die Trübung ist stets von einer tiefen Vaskularisation vom Limbus herkommend, begleitet. Auch die Iris beteiligt sich meist in Form einer exsudativen Iritis an der anaphylaktischen Entzündung. Mit diesem Experiment war eine bejahende Antwort auf oben angeführte Frage gegeben worden. Nach ZADE entspricht das Bild nicht immer dem einer Keratitis parenchymatosa. Er beobachtete bei seinen Versuchen auch ulzerierende-nekrotisierende Entzündungen, die mit einem Zerfall des Gewebes über dem Spritzkanal einhergingen. Dieses Bild würde wohl dem ARTHUS Phänomen am nächsten kommen, doch konnten ähnliche Beschreibungen in der Literatur nicht mehr gefunden werden. WESSELY erweiterte sein Experiment, indem er am Ende der 2. Woche in die Cornea des anderen Auges die gleiche Menge desselben artfremden Serums injizierte. Nach 24 Stunden konnte er eine stürmische Reaktion im Sinne einer Keratitis anaphylactica beobachten. Dieser Prozess lief schwerer ab, da hier die ganze Serummenge wirksam werden kann, während bei der Erstinjektion ein großer Teil des Serums bereits resorbiert wurde, ehe es zum Eintritt der Überempfindlichkeitsreaktion kommen kann. Dabei hängt der Grad der Reaktion auch von der Konzentration des zur Reinjektion verwendeten Serums ab, wie KÖLLNER nachweisen konnte. Nach seinen Angaben tritt gerade noch eine Reaktion bei einer Verdünnung des Serums von 1:100 auf. SATTLER beschäftigte sich ebenfalls mit diesem Problem und fand, daß bei einer Verdünnung von 1:10 bei der Erstinjektion in die Vorderkammer des Auges eine akute Iritis mit Hypopyon auftrat, hingegen bei einer Verdünnung von 1:50 nur eine Irisreizung erzielt werden konnte.

v. SZILLY machte unabhängig von WESSELY die gleiche experimentelle Entdeckung und stellte zusammen mit ARISAWA 4 Typen der anaphylaktischen Reaktion auf.

1. Typus: (WESSELYS grundlegendes Experiment)

Injektion von inaktiviertem artfremden Serum zwischen die Hornhautlamellen. Nach 14 Tagen Auftreten einer anaphylaktischen Keratitis. Dabei ist zu bemerken, daß die Reaktionsfähigkeit der Tiere innerhalb breiter Grenzen variiert.

2. Typus: Sensibilisierung der Cornea nach obiger Art.

Nach 14 Tagen Reinjektion des gleichen Serums in der gleichen Menge in dieselbe Cornea. Dabei traten schwerste entzündliche Veränderungen innerhalb kurzer Zeit auf. Bei Tieren, die auf die Erstinjektion nicht reagierten, ist dieser Typus nicht oder nur sehr schwer zu erzeugen.

3. Typus: Sensibilisierung der Cornea in der üblichen Weise. Nach 14 Tagen intravenöse Reinjektion desselben Antigens. Nach 24 Stunden Auftreten einer anaphylaktischen Entzündung unabhängig davon, ob die Erstinjektion zur Reaktion führte oder nicht.

4. Typus: Sensibilisierung des Organismus durch intravenöse oder subcutane Injektion. Nach 14 Tagen intracorneale Reinjektion. Nach 24 Stunden Auftreten einer anaphylaktischen Keratitis.

ALLE DIESE REAKTIONEN SIND STRENG ARTSPEZIFISCH.

Es ist noch hinzuzufügen, daß auf die Erstinjektion entweder keine Reaktion erfolgt, nach v. SZILY ist das sogar häufiger der Fall, oder es kommt nach 14 Tagen, wie schon ausführlich beschrieben wurde, zu einer Trübung der Cornea mit ciliarer Injektion. Klinisch entspricht das dem Bild einer Keratitis parenchymatosa mit tiefen Gefäßen, zirkulärem Pannus, Irishyperämie und hinteren Synechien.

1913 wiederholte KÖLLNER die Versuche WESSELYS und konnte diese bestätigen.

ANAPHYLAKTISCHE REAKTION,
AUSGELOST DURCH INJEKTIONEN
VON ARTFREMDEM SERUM IN DEN GLASKÖRPER
UND IN DIE VORDERKAMMER

1911 führte KÜMMEL seine klassischen Versuche durch, indem er statt intracorneal in den Glaskörper des Kaninchenauges inaktiviertes Menschenserum injizierte. Nach 14 Tagen beobachtete er das Auftreten einer anaphylaktischen Uveitis mit Pupillenverengung, Synechien, Hyperämie der Iris und eines Exsudates am Pupillarrand. Die Reinjektion wurde nach 36 Tagen in denselben Glaskörper vorgenommen, wobei es nach 24 Stunden zum Auftreten einer schweren Iridocycli-

tis kam. Die Versuchungsanordnung wurde nun so abgewandelt, daß die Reinjektion in den anderen Glaskörper vorgenommen wurde. Auch hier konnte er nach 24 Stunden eine anaphylaktische Uveitis beobachten. Bei einer dritten Gruppe von Versuchen wurde die Injektion und Reinjektion in die Vorderkammer gemacht, wobei eine anaphylaktische Iritis beobachtet werden konnte. 1916 erweiterte KÜMMEL seine Versuchsanordnung dahin, daß er nach dem Abklingen der entzündlichen Erscheinungen das homologe Serum intravenös injizierte, wobei er, wie schon erwähnt, ein Wiederaufflammen der entzündlichen Erscheinungen am vorbehandelten Auge konstatieren konnte.

1909 stellte SATTLER Untersuchungen über die Toxizität und das Vermögen der einzelnen Seren an, eine anaphylaktische Entzündung am Glaskörper und an der Iris auszulösen. Er konnte bei diesen Versuchen eine starke Iritis bzw. Glaskörpertrübung erzielen, wobei die Erscheinungen bei Injektion von Rinderserum am stärksten ausgeprägt waren.

1928 begann RIEHM mit seinen Versuchen, indem er artfremdes Eiweiß in die Vorderkammer von Kaninchenaugen injizierte und stellte dabei fest, daß nach der entsprechenden Zeit eine isolierte Uveitis bzw. Iritis anaphylactica auftrat. Bei einer weiteren Versuchsreihe setzte er bei den vorbehandelten Tieren eine unspezifische Schädigung am Auge, worauf nach erneuter Belastung durch intravenöse Injektionen an der Stelle der unspezifischen Schädigung eine isolierte anaphylaktische Entzündung auftrat. 1930 wurden weitere Versuche durchgeführt, die sich mit einer unspezifischen Schädigung am Auge befassten. Dabei wurde Kaninchen zuerst subcutan Pferdeserum injiziert. Danach wurde durch wiederholtes Einimpfen von Staphylokokken in die Conjunctiva eine unspezifische Schädigung gesetzt, diese konnte auch durch wiederholte Kontusionen der Uvea erreicht werden. Nach Abheilen der unspezifischen Entzündung erfolgte eine neuerliche Antigenzufuhr in Form von intravenösen Pferdeseruminjektionen. Dabei erkrankte das geschädigte Auge mit einer anaphylaktischen Conjunctivitis bzw. Uveitis.

1929 wies Riehm auf den Ablauf der anaphylaktischen Reaktion an paarig angelegten Organen hin, welche er an folgenden Versuchen demonstrierte: Durch wiederholte Injektionen von Pferdeserum in die Uvea eines Auges erfolgte auch eine lokale Sensibilisierung der anderen Uvea die dadurch sichtbar gemacht werden konnte, daß durch intravenöse Gaben desselben Antigens eine Uveitis auch des unberührten Auges auftrat. Es gelang ferner eine anaphylaktische Uveitis auf dem unberührten Auge durch zahlreiche Seruminjektionen in die Iriswurzel des 1. Auges zu erzeugen.

RIEHM träufelte außerdem in ein Auge ein Antigen ein, wobei auch eine

allmähliche Sensibilisierung des anderen Auges eintrat. Bei einer intravenösen Reinjektion trat beiderseits eine anaphylaktische Conjunctivitis auf.

Auch DOLD und SCHICK wiesen auf das Gesetz der elektiven Sensibilisierung hin, wonach alle zusammengehörigen Gewebsarten im Immunitätssinn ein geschlossenes Ganzes bilden. Dieses Gesetz wurde durch eine weitere Versuchsanordnung erhärtet. Es wurde in den rechten Conjunctivalsack eines Kaninchens Staphylokokken eingegeben. Danach wurde das Tier mit Pferdeserum intracorneal immunisiert. Nachdem die Keratoconjunctivitis abgeklungen war, erfolgte die intravenöse Reinjektion von Pferdeserum, wobei eine Conjunctivitis beider Augen auftrat.

ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN, AUSGELÖST DURCH INJEKTIONEN VON HORNHAUTBREI

Alle bisher geschilderten Versuche waren, wie schon einmal betont wurde, streng artspezifisch, d.h. wenn man zur Erstinjektion z.B. Pferdeserum verwendete, so trat bei einer Reinjektion nur dann eine Reaktion auf, wenn wieder das gleiche Antigen benützt wurde. Neben dieser Artspezifität gibt es nun auch noch eine Organspezifität, wobei dann erstere völlig aufgehoben oder ganz abgeschwächt ist. Diese organspezifische Eigenschaft mancher Gewebe wurde für die Linse 1903 von UHLENHUTH, für die Uvea von ELSCHNIG und für die Cornea von KRAUPA nachgewiesen. KRAUPA stellte dazu 1912 folgende Versuche an: Er injizierte drei mal hintereinander subcutan artfremden Hornhautbrei. Nach 24 Tagen wurde aus der Vena jugularis Blut entnommen, das Serum von hämolytischen Amboceptoren befreit und dann mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion die Antikörper im Blut nachgewiesen. Ausserdem wurde subcutan arteigener Hornhautbrei injiziert, wobei ebenfalls Antikörper nachgewiesen werden konnten. Es muß allerdings einschränkend bemerkt werden, daß die Antikörperbildung schwieriger zu erzielen war als bei der Anwendung von artfremden Corneagewebe.

MERTÉ führte Versuche zu der Frage durch, ob auch durch andere Eiweißkörper als durch Serum eine Keratitis anaphylactica auszulösen ist. Dabei wurden drei Versuchsgruppen durchgeführt. Zuerst wurde zermahlenes Rinderhornhautparenchym intracorneal injiziert. In der folgenden Reihe wurde denaturiertes Hornhautparenchym ebenfalls intracorneal injiziert. Darauf schlossen sich Versuche mit Peptonlösungen an, die durch Pepsin - Salzsäure - Verdauung gewonnen wurden. In allen drei Versuchsanordnungen gelang es MERTÉ eine Keratitis anaphylactica auszulösen.

ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN, AUSGELÖST DURCH INJEKTIONEN MIT LINSENEIWEISS

1908 veröffentlichten KRAUS, DOERR, SOHMA, ANDREJEW und UHLENHUTH Beiträge zur Frage der Anaphylaxie gegen artfremdes Linseneiweiß. Ein mit Rinderlinse immunisiertes Kaninchen vermag nicht nur mit Extrakten von Rinderlinse im Sinn einer anaphylaktischen Reaktion zu antworten, sondern es gibt auch mit Linsen verschiedener Säuger, Fische und Vögel eine Reaktion, wobei diese durch einen beträchtlichen Temperaturabfall als Teilerscheinung einer anaphylaktischen Reaktion feststellbar war. Dabei wurde die Sensibilisierung durch intravenöse, subcutane oder intraperitoneale Injektion vorgenommen, die Reinjektion erfolgte immer intravenös. Bei einer Sensibilisierung mit Rinderlinse und Reinjektion mit Rinderserum erfolgte keine Reaktion. Somit kann daraus geschlossen werden, daß parenterale Zufuhr von Linseneiweiß das Auftreten von Präcipitinen gegen Linsenextrakte auch nicht verwandter Arten hervorruft, während jeder andere Eiweißkörper streng nur gegen sich selbst, allenfalls gegen Eiweiß verwandter Arten gerichtete Antikörper hervorbringt. Somit ist die Artspezifität auf Kosten der Organspezifität verlorengegangen.

PFEIFFER, MITA, RÖMER, KÖNIGSTEIN konnten diese Ergebnisse auch in vitro durch die Präzipitationsmethode und durch die Komplementbindungsreaktion bestätigen.

v. SZILY beschäftigte sich 1932 ebenfalls mit diesem Fragenkomplex und konnte die oben ausgeführten Ergebnisse bestätigen. Er fügte noch die Beobachtung hinzu, daß eine gewisse abgeschwächte Artspezifität noch vorhanden ist, die besonders bei embryonalen Linsen noch zu Tage tritt. Mit zunehmenden Alter nimmt dann die Organspezifität zu.

1910 wies UHLENHUTH bereits darauf hin, daß gegen artgleichen bzw. manchmal sogar gegen eigenen Linsenextrakt Iso- bzw. Autoantikörper gebildet werden.

WOODS, BURKEY und WOODHALL konnten Kaninchen mit alpha Kristallin ihrer eigenen Linse sensibilisieren.

Zum Schluß wäre noch hinzuzufügen, daß nicht nur mit Serum, Linsen- und Hornhautbrei Anaphylaxieversuche angestellt wurden, sondern daß auch Versuche mit Augenbakterien durchgeführt wurden, wie sie GRÜTER 1913 beschrieben hat. Dabei wurden Xerosebazillen mehrere Male hintereinander intravenös injiziert. 20 Tage nach der letzten Injektion wurden wieder Xerosebazillen injiziert, die vorher einer bestimmten Behandlung unterworfen worden waren. Auch

hier trat eine Bakterienanaphylaxie auf, die eine ausgesprochene Spezifität für den betreffenden Bakterienstamm zeigte.

KURZE BETRACHTUNGEN ÜBER DIE SPEZIFITÄT SEROLOGISCHER REAKTIONEN

1906 führten OBERMEYER und PICK Versuche durch, die sich mit der Art-eigenschaft von Eiweißkörpern beschäftigten. Es wurde Kaninchen parenteral art-fremdes Eiweiß einverleibt, die dabei entstandenen Immunpräzipitine, wie sie von BORDET erstmals angegeben worden waren, hatten die Fähigkeit mit dem zur Behandlung verwendeten Eiweißkörper in vitro einen Niederschlag zu bilden. Diese Reaktion war im höchsten Maße artspezifisch, so daß sich sogar Hase und Kaninchen unterscheiden ließen. Danach wurde die Versuchsanordnung so abgewandelt, daß die Kaninchen mit kurz aufgekochtem Rindereiweiß immunisiert wurden. Die so gebildeten Immunpräzipitine waren ebenfalls noch streng artspezifisch, es hatte sich aber ein Immunserum einer anderen Reaktionsbreite gebildet, da dieses nicht nur mit gekochtem Rindereiweiß sondern auch mit nativem Rindereiweiß reagierte. Dasselbe Verhalten zeigen Eiweißkörper, die vorher erhitzt wurden und danach der Verdauung durch tryptische Fermente unterworfen wurden. Dabei fand sich das gleiche Verhalten wie bei dem oben beschriebenen Versuch, indem das Immunserum auf den entsprechenden Eiweißkörper und auf die tryptischen Spaltprodukte desselben einwirkte.

FLEISCHMANN konnte diese Ergebnisse bestätigen. 1909 wurden Untersuchungen über den Einfluß des Salzsäurepepsins hinzugefügt, wobei dieselben Ergebnisse wie sie bei der tryptischen Verdauung gefunden worden waren, hinzugefügt werden konnten.

Mit dem Gebiet der Spezifität serologischer Reaktionen haben sich besonders LANDSTEINER, JABLONS, PRASEK, PICK und OBERMEYER beschäftigt.

1913 setzten sich LANDSTEINER und PRASEK mit der Frage auseinander, inwieweit Eiweißkörper durch chemische Eingriffe so verändert werden können, daß ihre Artspezifität aufgehoben wird und an diese Stelle die sog. Strukturspezifität oder konstitutive Spezifität tritt. Dabei wurde zuerst erhitztes Eiweiß, Alkalialbumin, Acidalbumin, Alkoholeiweiß, Formaldehydeiweiß und andere Albuminderivate untersucht, wobei in keinem der Fälle ein Verlust der Artspezifität festgestellt werden konnte. Es muß hinzugefügt werden, daß es sich bei allen Versuchen um Versuche in vitro handelte. Wurde hingegen das Eiweiß nitriert, jodiert oder diazotiert, so reagierte ein derart verändertes Serum mit analog modifiziertem Serum-eiweiß verschiedenster Tierart unter Komplementbindung. Sogar mit Pflanzeneiweiß, Edestin, konnte eine Reaktion beobachtet werden. Wurde aber natives

Eiweiß verwendet, so blieb die Reaktion aus. Die Versuche wurden in der Art durchgeführt, daß Pferde durch mehrmalige intravenöse Injektionen z. B. von Nitroeiweiß immunisiert wurden. Das so gewonnene Immuneserum wurde nun mit gleichartig verändertem Serumeiweiß verschiedenster Tierarten zusammengebracht und die Reaktion mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion bzw. mit der Präzipitationsmethode abgelesen. Diese so veränderten Eiweißkörper haben also bei erhaltener Antigeneigenschaft ihre Artspezifität eingebüßt. Ferner kommt es zu einer Aufhebung der Artspezifität durch Einwirkung von alkoholischen Säuren, wobei ein Säureeiweiß entsteht. Dabei muß bemerkt werden, daß die Nitrierung und Diazotierung eingreifendere Prozesse darstellen als die Behandlung mit alkoholischen Säuren. Wässrige alkoholische Säuren bewirken keinerlei Veränderung der Eiweißkörper. Bei mehreren Seren wurde kein völliger Verlust der Artspezifität beobachtet. Das homologe Eiweiß z. B. vom Pferd bzw. Rind wurde stärker präzipitiert als Huhn oder Kanincheneiweiß.

OBERMEYER und PICK beschäftigten sich mit der Ursache des Verlustes der Artspezifität. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß der Grund in einer Substitution der phenolischen Hydroxylgruppen im aromatischen Kern zu suchen ist. Dabei kommt es zu einer Änderung der Struktur des Eiweißkörpers. Es kommt bei den oben erwähnten Eingriffen zu einer Änderung der sauren bzw. basischen Eigenschaften des Eiweißkörpers.

Den Angriffspunkt der chemischen Substanzen am Proteinmolekül kann man in drei Gruppen einteilen:

- 1.) Substitution der Hydroxyl- bzw. Aminogruppe des aromatischen Kerns z. B. durch Jod. Je mehr Gruppen ersetzt werden, desto mehr verliert das Eiweißmolekül seine Artspezifität.
- 2.) Änderung an den salzbildenden Gruppen z. B. durch Veresterung der sauren Gruppen oder durch Methylierung der OH, NH oder Aminogruppen. Diese Eingriffe führen stets zur Aufhebung der Artspezifität. (LANDSTEINER und MAUROWITZ)
- 3.) Kupplung von prosthetischen Gruppen an Eiweißmoleküle z. B. Kupplung eines Diazoniumsalzes an den Tyrosinrest des Eiweißmoleküls. (LANDSTEINER, PAULI)

Die so entstandene Strukturspezifität hängt also von der chemischen und physikalischen Struktur des Eiweißes ab und nicht von der Struktur, die durch die Abstammung bedingt ist. So zeigen Art- und Strukturspezifität ein entgegengesetztes Verhalten, indem der Artcharakter verschwindet und die Strukturspezifität ausgeprägt wird.

Zwischen der erhaltenen und der Aufhebung der Artspezifität gibt es, wie schon angedeutet wurde, eine Zwischenstufe, die 1914 von LANDSTEINER und JABLONS beschrieben wurde. Dabei wird Serumeiweiß mit Acetanhydrid behandelt, wobei ein Acetyleiweiß entsteht, das eine weitgehende Veränderung aufweist. Dieses Eiweiß gibt zwar noch die Biuret- und die Xanthoproteinprobe, die Millonsche Reaktion verläuft aber negativ. Es wurde nun mit diesem Acetyleiweiß durch mehrmalige intraperitoneale Injektionen bei einem Kaninchen ein Immunsorum hergestellt, das in vivo mit Pferde-, Hühner- und Kanincheneiweiß zusammengebracht wurde. Dabei fand sich eine bedeutende Verminderung der Artspezifität und die Ausbildung einer Strukturspezifität im Sinne einer an Intensität abnehmenden Wirkung: Pferd - Huhn - Kaninchen. Es fand sich auch eine schwächere Reaktion des Vogeleiweißes gegenüber Säugetiereiweiß. Die schwächste Reaktion war die mit dem Eiweiß des Immunspenders.

PROBLEMSTELLUNG

Wie aus den vorangegangenen Ausführungen hervorgeht, konnten LANDSTEINER und JABLONS keine Aufhebung der Artspezifität durch Einwirkung von Formaldehyd und Alkohol auf Eiweiß in vitro erreichen. STEGER gelang es dann 1961 erstmals eine Anaphylaxie mit Formaldehydseren verschiedenster Tierarten an der Kaninchencornea auszulösen, indem sie zur Erst- und Reinjektion Seren von verschiedenen Tieren verwendete. Die Erklärung ist wohl in der Tatsache zu suchen, daß durch die Anlagerung von Formaldehyd an den aromatischen Kern doch ein Verlust der Artspezifität eintritt und daß die Reaktionen in vitro unter anderen Bedingungen verlaufen als in vivo.

GRENZ setzte 1961 diesbezügliche Versuche fort. Das Serum wurde bei diesen Versuchen aber durch Suspensionen von unvorbehandeltem bzw. denaturiertem Hornhautbrei verschiedenster Tierarten ersetzt. Auch GRENZ gelang es mit Suspensionen von Hornhautgewebe ein WESSELY Phänomen Teil 2 zu erzeugen. Am Schluß der Arbeit soll ein kurzer Gesamtüberblick über die auf diesem Gebiet durchgeführten Versuche gegeben werden und im Rahmen dieser Zusammenfassung wird dann noch auf die Untersuchungsergebnisse von GRENZ näher eingegangen.

Es war nun unsere Aufgabe, eine kurze abschließende Versuchsreihe auf dem Gebiet der Anaphylaxie am Kaninchenauge durchzuführen und nachzuprüfen, ob bei Injektion von denaturiertem Serum und Reinjektion von nativem homologem Serum eine anaphylaktische Reaktion an der Kaninchencornea auftreten würde, da ursprünglich bei dieser Versuchsanordnung STEGER und GRENZ abweichende Ergebnisse erzielt hatten. Unsere zweite Aufgabe war, die beiden noch fehlenden Versuchsanordnungen: a) Erstinjektion natives Serum-Reinjektion denaturiertes homo-

loges Serum und b) Erstinjektion denaturiertes Serum-Reinjektion natives heterologes Serum hinzuzufügen. In Analogie zu der gleichen Versuchsanordnung mit Serum überprüften wir die Reaktion der Kaninchencornea auf die Erstinjektion von denaturierter und die Reinjektion von unvorbehandelter homologer Corneasuspension. Ausserdem untersuchten wir die Frage, ob sich die Cornea nach Injektion und Reinjektion von denaturiertem Hornhautgewebe heterologer Tierspezies genauso verhalten würde als bei der Injektion von denaturierten Seren verschiedener Spezies.

Für die Untersuchungen wurde Serum vom Mensch, Rind, Schwein, Hund, Taube und Ziege und die Hornhäute von Schwein, Rind und Hammel verwendet. Die Erstinjektion erfolgte stets in die rechte Cornea, die Reinjektion in die linke.

METHODIK

HERSTELLUNG DES NATIVEN SERUMS

Nachdem das Blut des jeweiligen Spenders unter sterilen Kautelen gewonnen worden war, wurde es einen Tag lang im Eisschrank belassen, um dann das überstehende Serum von den restlichen Erythrocyten durch Zentrifugieren zu befreien. Dabei war streng darauf zu achten, daß das Serum keinesfalls hämolytisch war, um jegliche Nebenreaktionen von vornherein auszuschließen. Eine Ausnahme machte das Hundeserum, welches man sofort nach der Entnahme hochtourig zentrifugieren musste, um eine Hämolyse des Serums zu vermeiden. Dieses so gewonnene Serum wurde dann eine halbe Stunde im Beckmannschen Apparat bei 56 Grad inaktiviert.

Nach PFEIFFER und MITA verwendet man deshalb inaktives Serum, da artfremde Normalseren auf Meerschweinchen und auch auf Kaninchen eine allgemeine Toxizität ausüben, die beim Rinderserum am stärksten ausgeprägt ist. Die Ursache ist in einem hämolytischen Komplement zu suchen. PFEIFFER gelang es, die Seren ihrer Giftigkeit zu berauben, indem er ihr Komplement teils durch Inaktivierung, teils durch Absättigungsversuche eliminierte. Hinzugefügt sei, daß man bis heute weder das Komplement im Blutserum rein darstellen konnte, noch die genauere Wirkungsweise aufdecken konnte. Es handelt sich dabei um einen Komplex C', der vier Kettenglieder (C'1, C'2, C'3, C'4) besitzt. Diese Kettenglieder sind für die Aktivität des Komplements notwendig. C'2 und C'4 konnten als Fraktionen isoliert werden, wobei es sich um ein an Kohlehydraten reiches Euglobulin handelt. C'1 konnte ebenfalls isoliert werden, dieses enthält weniger Kohlehydrate. Bei 56 Grad wird die lytische Eigenschaft des Komplements zerstört.

Von diesem Serum wurden 0,05 ccm zwischen die Lamellen der Hornhaut injiziert, nachdem die Bulbusoberfläche mit einer 2 % Corneainlösung anästhesiert

worden war. Die Kanüle wurde jeweils tangential zur Pupille eingeführt, um ein Anstechen der vorderen Augenkammer zu vermeiden. Danach wurde sie bis zur Mitte der Hornhaut vorgeschoben, und die nötige Serummenge langsam injiziert, wobei jeweils eine Quaddel entstand, die etwa 1/4 Quadranten der Cornea einnahm.

HERSTELLUNG DES DENATURIERTEN SERUMS

Nachdem das Serum nach der oben beschriebenen Methode gewonnen und inaktiviert worden war, wurde es nach den Angaben von LANDSTEINER und JABLONS denaturiert. Dazu wurde das Serum mit dem gleichen Volumen 35 % Formalinlösung versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach wurde das Serum mit der 8-fachen Menge 96 % Alkohols, bezogen auf das Serumvolumen gefällt. Danach wurde das Eiweiß filtriert und der Rückstand gründlich mit Alkohol und mit 1 % NaCl gewaschen, um das Formalin restlos zu entfernen, da dieses entzündliche Erscheinungen an der Conjunctiva hervorruft. Anschließend wurde das gefällte Eiweiß in einer Reibschale mit einem Mörser möglichst fein zerrieben, um dann mit der 3-fachen 1 % NaCl Lösung, wieder bezogen auf das Serumvolumen, aufgeschwemmt zu werden. Dieses Präparat wurde dann nach der gleichen Methode intracorneal injiziert.

HERSTELLUNG DES DENATURIERTEN HORNHAUTBREIS

Vom Schlachthof wurden Augen vom Schwein, Rind und Hammel beschafft und danach die Hornhäute herausgeschnitten. Diese wurden dann auf einen Korken mit Hilfe von Stecknadeln gespannt, auf dem ein steriles Fliespapier lag. Darauf wurde mit Starmesser und Pinzette das Epithel, das Endothel und die Membrana Descementi abpräpariert. Die übriggebliebene Substantia propria wurde in 35 % Formalin gelegt. Nach Ablauf von 20 Stunden bei Zimmertemperatur wurde das Präparat mit 96 % Alkohol behandelt und eine Weile stehen gelassen. Danach wurde es wieder gründlich mit Alkohol und physiologischer NaCl-Lösung gewaschen. Da das Material sehr zäh ist, so bestand nun die Schwierigkeit die Hornhäute so zu homogenisieren, daß man sie in eine injizierbare Suspension bringen konnte. Zu diesem Zweck wurden jeweils 20 - 25 Hornhäute möglichst fein zerschnitten, in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt und in einen Mixer gebracht, der bei hoher Tourenzahl die Corneapartikel in einen Brei zermahlte. Um die restlichen Partikel zu entfernen, wurde der Brei durch ein sehr engmaschiges Sieb passiert. Das Durchpassierte konnte dann intracorneal injiziert werden, wobei man sich einer größeren Kanüle als bei den Seruminjektionen zu bedienen hatte, da sonst die Kanüle durch den dickflüssigen Brei verlegt worden wäre. Es ist selbstverständlich, daß alle Manipulationen unter sterilen Kautelen durchgeführt wurden, um eine Infektion zu vermeiden.

HERSTELLUNG DER NATIVEN HORNHAUTSUSPENSION

Bei der Bereitung der nativen Hornhautsuspension wurde auch hier wieder die Substantia propria der Cornea gewonnen. Danach wurde diese in feine Partikel zerschnitten und in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt. Die so gewonnene Suspension wurde in einen von Hand betriebenen Homogenisator gebracht und möglichst fein zerrieben. Um einer etwaigen Denaturierung des Hornhauteiweißes vorzubeugen, die durch die beim Reiben auftretende Wärme entstehen könnte, wurde der Homogenisator während des Arbeitsprozesses unter fließendes kaltes Wasser gehalten. Nach dem Zerreiben wurde das Material durch ein engmaschiges Sieb passiert und danach sofort hintracorneal injiziert. Selbstverständlich wurden auch hier wieder alle Arbeitsvorgänge unter sterilen Kautelen durchgeführt. Zu allen Versuchen wurden Kaninchen verwendet, die 1 Jahr alt waren und ein mittleres Gewicht von 2500 g besaßen. Nach THOMSEN sind ganz junge und ganz alte Tiere für diesbezügliche Versuche nicht geeignet, da sie verhältnismäßig wenig empfindlich gegenüber einer Antigenzufuhr sind. Ausserdem produzieren junge und alte Tiere auch geringere Mengen Antikörper als Tiere, deren Alter zwischen 1 und 1 1/2 Jahren liegt. Werden solche Tiere mit einer großen Menge Antigen sensibilisiert, so tritt das Maximum der Sensibilisierung später ein als bei 1 - 1 1/2 Jahren alten Kaninchen. KÖLLNER konnte diese Beobachtung ebenfalls bestätigen. FRIEDBERGER wies auch bei jungen Meerschweinchen eine verminderte Fähigkeit zur Antikörperbildung bei gleicher Antigenmenge im Gegensatz zu älteren Tieren nach.

VERSUCHSPROTOKOLLE

1. Versuchsreihe:

Erstinjektion natives Serum

Reinjektion denaturiertes Serum (homolog)

Nr. 61

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Schwein

- | | |
|---------|---|
| 10.3.61 | Rechtes Auge: Injektion von nativem Schweineserum |
| 11.3.61 | Serumquaddel restlos resorbiert |
| 12.3.61 | Cornea völlig klar |
| 18.3.61 | conjunctivale und ciliare Injektion |
| 19.3.61 | Zunahme der gemischten Injektion, Beginn einer Corneatrübung |
| 21.3.61 | Zunahme der Trübung, beginnende Vascularisation |
| 23.3.61 | Cornea diffus getrübt, die Gefäße haben die Mitte der Cornea erreicht |
| 24.3.61 | Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Schweineserum |
| 25.3.61 | Cornea etwa bis zur Mitte dicht getrübt |
| 26.3.61 | Trübung nimmt zu, gemischte Injektion |
| 27.3.61 | Cornea jetzt völlig getrübt, beginnende Vascularisation |
| 29.3.61 | Massive Trübung, die Gefäße haben die gesamte Cornea überwuchert |
| 1.4.61 | Status idem |
| 3.4.61 | Status idem |
| 10.4.61 | Bulbus noch unverändert |

Nr. 62

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Pferd

- | | |
|---------|---|
| 10.3.61 | Rechtes Auge: Injektion von nativem Pferdeserum |
| 11.3.61 | Serumquaddel resorbiert |
| 12.3.61 | Cornea klar |
| 18.3.61 | beginnende conjunctivale und ciliare Injektion |
| 19.3.61 | beginnende Corneatrübung vom Limbus ausgehend |
| 21.3.61 | Die Trübung schreitet zur Mitte zu, beginnender Vascularisation |
| 23.3.61 | Diffuse Hornhauttrübung, hochgradige Vascularisation |
| 24.3.61 | Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Pferdeserum |
| 25.3.61 | Cornea um die Injektionsstelle dicht getrübt |
| 26.3.61 | Gemischte Injektion, Trübung nimmt zu |
| 27.3.61 | Beginnende Vascularisation, Cornea jetzt ganz getrübt |

- 29.3.61 Die Gefäße haben die Cornea überwuchert, massive Trübung der Cornea
- 1.4.61 Status idem
- 3.4.61 Status idem
- 10.4.61 Ganz allmähliche Aufhellung der Cornea

Nr. 63

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Rind

- 10.3.61 Rechtes Auge: Injektion von nativem Rinderserum
- 11.3.61 Serumquaddel restlos resorbiert
- 12.3.61 Cornea reizlos
- 18.3.61 Cornea klar
- 19.3.61 Cornea klar
- 21.3.61 Cornea klar
- 23.3.61 Cornea klar
- 24.3.61 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Rinderserum
- 25.3.61 Cornea um die Injektionsstelle getrübt, gemischte Injektion
- 26.3.61 Die Trübung nimmt zu, beginnende Vascularisation
- 27.3.61 Cornea jetzt massiv getrübt, zunehmende Vascularisation
- 29.3.61 Status idem
- 1.4.61 Status idem
- 3.4.61 Status idem
- 10.4.61 Cornea immer noch dicht getrübt

Nr. 64

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Ziege

- 10.3.61 Rechtes Auge: Injektion von nativem Ziegenserum
- 11.3.61 Serumquaddel resorbiert
- 12.3.61 Cornea klar
- 18.3.61 Beginn einer gemischten Injektion
- 19.3.61 Beginn einer lichtgrauen Corneatrübung, Zunahme der Injektion
- 21.3.61 Zunahme der Corneatrübung, beginnende Vascularisation
- 23.3.61 Hornhaut massiv getrübt, starke Vascularisation
- 24.3.61 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Ziegenserum
- 25.3.61 Cornea um die Injektionsstelle getrübt, gemischte Injektion
- 26.3.61 Die Trübung nimmt zu, beginnende Vascularisation
- 27.3.61 Cornea jetzt massiv getrübt, zunehmende Vascularisation
- 29.3.61 Die Gefäße haben die ganze Cornea überwuchert
- 1.4.61 Status idem

- 3.4.61 Status idem
 10.4.61 Cornea immer noch dicht getrübt

Nr. 65

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Taube

- 10.3.61 Rechtes Auge: Injektion von nativem Taubenserum
 11.3.61 Serumquaddel resorbiert
 12.3.61 Cornea klar
 18.3.61 Beginn einer conjunctivalen und ciliaren Injektion
 19.3.61 Beginnende Corneatrübung vom Limbus ausgehend
 21.3.61 Die Trübung hat fast die ganze Cornea ergriffen,
 beginnende Vascularisation
 23.3.61 Cornea dicht getrübt, starke Vascularisation
 24.3.61 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Taubenserum
 25.3.61 Cornea im oberen rechten Quadranten getrübt, Injektion
 26.3.61 Zunahme von Trübung und Injektion
 27.3.61 Massive Trübung der Cornea, Vascularisation
 29.3.61 Die Gefäße haben die ganze Cornea überwuchert,
 dichte Infiltration
 1.4.61 Status idem
 3.4.61 Status idem
 10.4.61 Status idem

2. Versuchsreihe:

Erstinjektion denaturiertes Serum

Reinjektion natives Serum (homolog)

Nr. 178

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Rind

- 1.4.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderserum
 2.4.61 Noch leichte Trübung im Injektionsbereich
 3.4.61 Cornea wieder völlig klar
 8.4.61 Beginn einer conjunctivalen und ciliaren Injektion
 9.4.61 Erhebliche Zunahme der gemischten Injektion
 11.4.61 Beginnende Hornhauttrübung, die vom Limbus ihren Ausgang nimmt
 13.4.61 Massive Hornhauttrübung mit Vascularisation
 14.4.61 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Rinderserum
 15.4.61 Bulbus völlig reizfrei
 16.4.61 Cornea klar

17.4.61 Status idem

Nr. 179

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Hund

- 1.4.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Hundeserum
- 2.4.61 Quaddel noch nicht restlos resorbiert
- 3.4.61 Cornea jetzt völlig klar
- 8.4.61 Beginnende gemischte Injektion
- 9.4.61 Erhebliche Zunahme der gemischten Injektion
- 10.4.61 Cornea beginnt sich zu trüben, ausgeprägte Injektion
- 11.4.61 Zunahme der Trübung nach der Mitte
- 13.4.61 Vascularisation, massiv getrübt Cornea
- 14.4.61 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Hundeserum
- 15.4.61 Cornea klar
- 16.4.61 Cornea klar

Nr. 180

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Pferd

- 1.4.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Pferdeserum
- 2.4.61 Cornea im Injektionsbereich noch getrübt
- 3.4.61 Cornea jetzt ganz klar
- 8.4.61 Cornea klar
- 9.4.61 Cornea klar
- 10.4.61 Cornea klar
- 11.4.61 Cornea klar
- 13.4.61 Cornea klar
- 14.4.61 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Pferdeserum
- 15.4.61 Serum völlig resorbiert
- 16.4.61 Cornea klar

Nr. 181

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Mensch

- 1.4.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Menschenserum
- 2.4.61 Serum noch nicht restlos resorbiert
- 3.4.61 Cornea klar
- 8.4.61 Beginn einer conjunctivalen und ciliaren Injektion
- 9.4.61 Die Injektion hat erheblich zugenommen

11.4.61	Jetzt auch vom Limbus herkommende Hornhauttrübung
13.4.61	Vascularisation mit diffuser Hornhauttrübung
14.4.61	Linkes Auge; Reinjektion von nativem Menschenserum
15.4.61	Noch ziemliche Trübung im Quaddelbereich
16.4.61	Gleiches Bild wie oben
17.4.61	Trübung ist immer noch stationär geblieben
18.4.61	Trübung ist etwas zurückgegangen
19.4.61	Jetzt nur noch ein Hauch einer Trübung sichtbar
20.4.61	Cornea jetzt völlig klar

Nr. 182

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Schaf

1.4.61	Rechtes Auge; Injektion von denaturiertem Schafserum
2.4.61	Noch zarte Trübung im Injektionsbereich
3.4.61	Cornea jetzt ganz klar
8.4.61	Es beginnt eine conjunctivale und ciliare Injektion
9.4.61	Zunahme der Injektion, vom Limbus zarte Trübung der Cornea
11.4.61	Zunahme der Trübung
12.4.61	Die Trübung ist fast bis zur Mitte vorgeschritten, Vascularisation
13.4.61	Trübung und Vascularisation stark ausgeprägt
14.4.61	Linkes Auge; Reinjektion von nativem Schafserum
15.4.61	Cornea ganz klar
16.4.61	Status idem
17.4.61	Cornea klar

3. Versuchsreihe:

a) Erstinjektion natives Serum

Reinjektion natives Serum (heterolog)

Nr. 183

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Ziege
Mensch

3.1.62	Injektion von nativem Ziegenserum ins rechte Auge
4.1.62	Cornea völlig klar
5.1.62	Cornea unverändert
8.1.62	Conjunctivale und ciliare Injektion
12.1.62	Zunahme der Injektion, beginnende Hornhauttrübung
14.1.62	Die Trübung schreitet zur Mitte zu, beginnende Vascularisation
15.1.62	Die ganze Cornea ist milchig getrübt, starke Vascularisation
16.1.62	Linkes Auge; Reinjektion von nativem Menschenserum

- 17.1.62 Cornea klar
- 18.1.62 Status idem

Nr. 184

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Hammel
Mensch

- 3.1.62 Rechtes Auge: Injektion von nativem Hammelserum
- 4.1.62 Serum restlos resorbiert
- 5.1.62 Cornea klar
- 8.1.62 conjunctivale und ciliare Injektion
- 12.1.62 Die Hornhaut beginnt sich zu trüben, die Injektion nimmt immer mehr zu
- 14.1.62 Hornhauttrübung wird intensiver, beginnende Vascularisation
- 15.1.62 Diffuse Hornhauttrübung mit ausgeprägter Vascularisation
- 16.1.62 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Menschenserum
- 17.1.62 Cornea wieder ganz klar
- 18.1.62 Klare Cornea

Nr. 185

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Hund
Mensch

- 3.1.62 Rechtes Auge: Injektion von nativem Hundeserum
- 4.1.62 Reizloser Bulbus
- 5.1.62 Status idem
- 8.1.62 Beginnende gemischte Injektion
- 12.1.62 Vom Limbus her beginnende Corneatrübung, Injektion nimmt zu
- 14.1.62 Trübung hat an Intensität und Ausdehnung zugenommen, Beginn einer Vascularisation
- 15.1.62 Hornhaut jetzt diffus getrübt mit massiver Vascularisation
- 16.1.62 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Menschenserum
- 17.1.62 Im Injektionsbereich milchige Trübung
- 18.1.62 Status idem
- 19.1.62 Trübung hat sich etwas aufgehellt
- 21.1.62 Immer noch geringe Trübung, die aber an Ausdehnung zurückgegangen ist
- 22.1.62 Heute Cornea wieder ganz klar

Nr. 186

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Pferd
Mensch

- 3.1.62 Injektion von nativem Pferdeserum ins rechte Auge
- 4.1.62 Cornea klar
- 5.1.62 Cornea noch klar
- 8.1.62 gemischte Injektion
- 12.1.62 Hornhaut beginnt sich zu trüben, Zunahme der Injektion
- 14.1.62 Cornea diffus getrübt, beginnende Vascularisation
- 15.1.62 Cornea ganz massiv getrübt, Gefäße sproßen immer mehr zur Mitte zu
- 16.1.62 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Menschenserum
- 17.1.62 Cornea wieder völlig klar
- 18.1.62 Cornea klar

b) Erstinjektion denaturiertes Serum
Reinjektion natives Serum (heterolog)

Nr. 187

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Ziege
Mensch

- 3.1.62 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Ziegenserum
- 4.1.62 Cornea im Bereich der Serumquaddel noch etwas getrübt
- 5.1.62 Cornea jetzt völlig klar
- 8.1.62 conjunctivale und ciliare Injektion
- 12.1.62 Am Limbus beginnt sich die Cornea ganz leicht zu trüben, Zunahme der Injektion
- 14.1.62 Trübung wird intensiver, beginnende Vascularisation
- 15.1.62 Cornea massiv getrübt, die Gefäße haben sich bis zur Mitte vorgeschoben
- 16.1.62 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Menschenserum
- 17.1.62 Cornea klar
- 18.1.62 Cornea klar

Nr. 188

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Hammel
Mensch

- 3.1.62 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Hammelserum
- 4.1.62 Cornea noch einen Hauch getrübt

- 5.1.62 Cornea jetzt völlig reizlos
- 8.1.62 Beginn einer pericornealen gemischten Injektion
- 12.1.62 Injektion hat zugenommen, Cornea beginnt sich zu trüben
- 14.1.62 Die Trübung nimmt jetzt fast die ganze Cornea ein, beginnende Vascularisation
- 15.1.62 Cornea dicht getrübt, erhebliche Vascularisation
- 16.1.62 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Menschenserum
- 17.1.62 Im Bereich der Injektionsstelle milchige Trübung
- 18.1.62 Trübung konstant geblieben
- 20.1.62 Trübung scheint etwas abgenommen zu haben
- 21.1.62 Nur noch ein Hauch einer Trübung erkennbar
- 22.1.62 Cornea jetzt völlig klar

Nr. 189

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Hund

Mensch

- 3.1.62 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Hundeserum
- 4.1.62 Cornea noch leicht getrübt
- 5.1.62 Cornea restlos klar
- 8.1.62 Beginn einer conjunctivalen und ciliaren Injektion
- 12.1.62 Am limbus corneae Beginn einer Trübung, Zunahme der gemischten Injektion
- 14.1.62 Cornea jetzt milchig getrübt, Beginn einer Vascularisation
- 15.1.62 Trübung und Vascularisation sehr intensiv
- 16.1.62 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Menschenserum
- 17.1.62 Cornea wieder ganz klar
- 18.1.62 Cornea reizlos

Nr. 190

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Pferd

Mensch

- 3.1.62 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Pferdeserum
- 4.1.62 Cornea klar
- 5.1.62 Cornea klar
- 8.1.62 Beginn einer gemischten Injektion
- 12.1.62 Cornea beginnt sich zu trüben
- 14.1.62 Cornea jetzt ganz getrübt, Beginn einer Vascularisation
- 15.1.62 Cornea dichtinfiltriert, massive Vascularisation
- 16.1.62 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Menschenserum
- 17.1.62 Cornea wieder völlig klar
- 18.1.62 Cornea klar

4. Versuchsreihe:

Erstinjektion denaturiertes Serum
Reinjektion natives Serum (heterolog)

Nr. 66

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Rind
Pferd

- | | |
|---------|--|
| 1.5.61 | Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderserum |
| 2.5.61 | Cornea im Bereich der Injektionsstelle noch leicht getrübt |
| 3.5.61 | Cornea jetzt wieder völlig klar |
| 9.5.61 | Cornea klar |
| 11.5.61 | Cornea klar |
| 12.5.61 | Cornea klar |
| 13.5.61 | Cornea klar |
| 14.5.61 | Linkes Auge: Reinjektion von nativem Pferdeserum |
| 15.5.61 | Cornea wieder ganz klar |
| 16.5.61 | Cornea klar |

Nr. 67

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Rind
Ziege

- | | |
|---------|---|
| 1.5.61 | Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderserum |
| 2.5.61 | Cornea im Quaddelbereich noch eine Spur getrübt |
| 3.5.61 | Cornea jetzt wieder klar |
| 9.5.61 | Cornea klar |
| 11.5.61 | Cornea klar |
| 12.5.61 | Cornea klar |
| 13.5.61 | Cornea klar |
| 14.5.61 | Cornea klar |
| 15.5.61 | Linkes Auge: Reinjektion von nativem Ziegenserum |
| 16.5.61 | Cornea klar |
| 17.5.61 | Cornea klar |

Nr. 68

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Rind
Taube

- | | |
|--------|---|
| 1.5.61 | Injektion von denaturiertem Rinderserum ins rechte Auge |
| 2.5.61 | Cornea noch leicht getrübt |

- 3. 5. 61 Cornea völlig klar
- 9. 5. 61 Beginn einer ciliaren und conjunctivalen Injektion
- 11. 5. 61 Beginn einer Trübung der Cornea, Zunahme der Injektion
- 12. 5. 61 Trübung schreitet zur Mitte zu
- 13. 5. 61 Cornea diffus getrübt, Vascularisation
- 14. 5. 61 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Taubenserum
- 15. 5. 61 Cornea wieder klar
- 16. 5. 61 Bulbus reizlos

Nr. 69

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Rind
Hammel

- 1. 5. 61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderserum
- 2. 5. 61 Im Bereich der Serumquaddel noch leichte Trübung
- 3. 5. 61 Cornea jetzt reizfrei
- 9. 5. 61 Beginn einer ciliaren und conjunctivalen Injektion
- 11. 5. 61 Am limbus beginnt sich die Cornea zu trüben.
Zunahme der Injektion
- 12. 5. 61 Trübung hat an Intensität und Ausdehnung zugenommen
- 13. 5. 61 Cornea dicht infiltriert, Vascularisation
- 14. 5. 61 Linkes Auge: Reinjektion von nativem Hammelserum
- 15. 5. 61 Bulbus reizfrei
- 16. 5. 61 Status idem

Nr. 70

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Rind
Rind

- 1. 5. 61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderserum
- 2. 5. 61 Serum noch nicht restlos resorbiert
- 3. 5. 61 Cornea jetzt wieder klar
- 9. 5. 61 Beginnende pericorneale Injektion
- 11. 5. 61 Beginnende Hornhauttrübung, gemischte Injektion nimmt zu
- 12. 5. 61 Trübung schreitet zur Mitte zu, beginnende Vascularisation
- 13. 5. 61 Cornea massiv getrübt, die Gefäße haben die
Mitte der Cornea erreicht
- 14. 5. 61 Linkes Auge: Injektion von nativem Rinderserum
- 15. 5. 61 Cornea klar
- 16. 5. 61 Cornea klar

5. Versuchsreihe:

Erstinjektion denaturierter Hornhautbrei

Reinjektion denaturierter Hornhautbrei (heterolog)

Nr. 55

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Schwein

Rind

- 1.6.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Schweinehornhautbrei
- 2.6.61 Im Bereich der Injektionsstelle noch Trübung
- 3.6.61 Noch zarte Trübung
- 4.6.61 Cornea jetzt wieder völlig klar
- 9.6.61 Beginn einer gemischten Injektion
- 11.6.61 Am Limbus der Cornea beginnende Trübung
- 12.6.61 Trübung nimmt rasch zu, ebenfalls die Injektion
- 13.6.61 Vascularisation, Cornea jetzt dicht infiltriert
- 14.6.61 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Rinderhornhautbrei
- 15.6.61 Trübung der Cornea, die sich auf die ganze obere Hälfte der Cornea erstreckt
- 16.6.61 Trübung hat an Intensität und Ausdehnung zugenommen
- 17.6.61 Die Cornea ist jetzt dicht getrübt, Vascularisation
- 18.6.61 Vascularisation hat zugenommen, Cornea massiv getrübt
- 19.6.61 Status idem
- 3.7.61 Cornea noch dicht getrübt

Nr. 56

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Schwein

Rind

- 1.6.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Schweinehornhautbrei
- 2.6.61 Cornea noch getrübt
- 3.6.61 Noch eine leichte Trübung an der Injektionsstelle
- 4.6.61 Cornea jetzt wieder klar
- 5.6.61 Cornea klar
- 9.6.61 Beginnende gemischte Injektion
- 11.6.61 Beginn einer milchigen Trübung am limbus corneae
- 12.6.61 Trübung ist bis zur Mitte fortgeschritten, Injektion nimmt zu
- 13.6.61 Vascularisation, Cornea ist jetzt ganz getrübt
- 14.6.61 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Rinderhornhautbrei
- 15.6.61 Cornea in der oberen Hälfte getrübt, gemischte Injektion
- 16.6.61 Die ganze Cornea jetzt dicht getrübt, beginnende Vascularisation
- 17.6.61 Cornea massiv getrübt, Zunahme der Vascularisation

- 18.6.61 Status idem
 3.7.61 Cornea immer noch getrübt

Nr. 57

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Schwein
 Hammel

- 1.6.61 Rechtes Auge; Injektion von denaturiertem Schweinehornhautbrei
 2.6.61 An der Injektionsstelle noch leichte Trübung
 3.6.61 Status idem
 4.6.61 Cornea jetzt klar
 9.6.61 Beginnende gemischte Injektion
 11.6.61 Hornhaut beginnt sich am limbus zu trüben
 12.6.61 Cornea bis zur Mitte getrübt, beginnende Vascularisation
 13.6.61 Massive Trübung mit ausgedehnter Vascularisation
 14.6.61 Linkes Auge; Reinjektion von denaturiertem Hammelhornhautbrei
 15.6.61 Cornea in der oberen Hälfte getrübt, gemischte Injektion
 16.6.61 Cornea jetzt ganz getrübt, Injektion hat zugenommen
 17.6.61 Vascularisation, Cornea dicht infiltriert
 18.6.61 Status idem
 19.6.61 Cornea immer noch massiv getrübt
 3.7.61 Nur noch geringe Hornhauttrübung

Nr. 58

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Rind
 Hammel

- 1.6.61 Rechtes Auge; Injektion von denaturiertem Rinderhornhautbrei
 2.6.61 Serumquaddel noch nicht restlos resorbiert
 3.6.61 Noch ganz zarte Trübung
 4.6.61 Cornea klar
 9.6.61 Beginnende gemischte Injektion
 11.6.61 Allmähliche Hornhauttrübung
 12.6.61 Injektion hat stark zugenommen, Cornea ganz getrübt
 13.6.61 Cornea massiv getrübt, erhebliche Vascularisation
 14.6.61 Linkes Auge; Injektion von denaturiertem Hammelhornhautbrei
 15.6.61 Cornea etwa bis zur Mitte getrübt, gemischte Injektion
 16.6.61 Cornea jetzt ganz getrübt, starke gemischte Injektion
 17.6.61 Vascularisation, Cornea massiv getrübt
 18.6.61 Status idem
 19.6.61 Gleiches Bild wie oben
 3.7.61 Bulbus unverändert

Nr. 59

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Rind
Rind

- 1.6.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderhornhautbrei
- 2.6.61 Noch leichte Trübung im Injektionsgebiet
- 3.6.61 Cornea jetzt klar
- 4.6.61 Cornea klar
- 9.6.61 Beginnende gemischte Injektion
- 11.6.61 Hornhaut beginnt sich im oberen Drittel zu trüben
- 12.6.61 Trübung nimmt zu, beginnende Vascularisation
- 13.6.61 Cornea dicht infiltriert, dichte Vascularisation
- 14.6.61 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Rinderhornhautbrei
- 15.6.61 Cornea dicht getrübt, gemischte Injektion
- 16.6.61 Cornea massiv getrübt, Vascularisation
- 17.6.61 Status idem
- 18.6.61 Status idem
- 19.6.61 Cornea immer noch massiv getrübt
- 3.7.61 Bulbus unverändert

Nr. 60

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Rind
Schwein

- 1.6.61 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderhornhautbrei
- 2.6.61 Cornea noch leicht getrübt
- 3.6.61 Cornea klar
- 4.6.61 Cornea klar
- 9.6.61 Beginnende gemischte Injektion
- 11.6.61 Trübung am Limbus corneae, Zunahme der Injektion
- 12.6.61 Trübung schreitet fort, beginnende Vascularisation
- 13.6.61 Cornea jetzt dicht getrübt, dichte Vascularisation
- 14.6.61 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Schweinehornhautbrei
- 15.6.61 Cornea etwa bis zur Mitte dicht getrübt, gemischte Injektion
- 16.6.61 Trübung nimmt jetzt die ganze Cornea ein, beginnende Vascularisation
- 17.6.61 Cornea jetzt dicht infiltriert, die Gefäße haben die gesamte Cornea überwuchert
- 18.6.61 Status idem
- 19.6.61 Status idem
- 3.7.61 Bulbus noch unverändert

6. Versuchsreihe:

Erstinjektion denaturierte Hornhautsuspension

Reinjektion native Hornhautsuspension (homolog)

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Rind

- | | |
|---------|--|
| 1.6.61 | Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderhornhautbrei |
| 2.6.61 | Trübung im Bereich der Injektionsstelle |
| 3.6.61 | Noch zarte Trübung vorhanden |
| 4.6.61 | Cornea jetzt wieder völlig klar |
| 9.6.61 | Beginn einer gemischten Injektion |
| 11.6.61 | Am Limbus Corneae beginnende Trübung |
| 12.6.61 | Zunahme von Injektion und Trübung |
| 13.6.61 | Die ganze Cornea massiv getrübt, Vascularisation |
| 14.6.61 | Linkes Auge: Reinjektion von nativem Hornhautbrei |
| 15.6.61 | Noch ganz minimale Trübung im Injektionsbereich |
| 16.6.61 | Cornea wieder völlig klar |
| 17.6.61 | Cornea klar |
| 18.6.61 | Status idem |

Nr. 21

Versuchstier: Kaninchen

Hornhautspender: Schwein

- | | |
|---------|--|
| 1.6.61 | Rechtes Auge: Injektion von denaturierter Schweinehornhautsuspension |
| 2.6.61 | Noch zarte Trübung im Injektionsbereich |
| 3.6.61 | Cornea wieder spiegelnd |
| 4.6.61 | Cornea klar |
| 9.6.61 | Beginn einer conjunctivalen und ciliaren Injektion |
| 11.6.61 | Beginnende Trübung am Limbus corneae |
| 12.6.61 | Trübung und Injektion nehmen an Intensität und Ausdehnung zu |
| 13.6.61 | Cornea massiv getrübt, Vascularisation |
| 14.6.61 | Linkes Auge: Reinjektion von nativer Hornhautsuspension |
| 15.6.61 | Im Injektionsbereich noch leichte Trübung |
| 16.6.61 | Cornea wieder ganz klar |
| 17.6.61 | Cornea klar |
| 18.6.61 | Status idem |

1. 6. 61	Rechtes Auge: Injektion von denaturierter Rinderhornhaut-suspension
2. 6. 61	Trübung im Injektionsbereich
3. 6. 61	Cornea wieder klar
4. 6. 61	Status idem
9. 6. 61	Beginn einer gemischten Injektion
11. 6. 61	Am Limbus corneae beginnende Trübung
12. 6. 61	Trübung und Injektion werden stärker
13. 6. 61	Cornea jetzt massiv getrübt, Vascularisation
14. 6. 61	Linkes Auge: Reinjektion von nativer Hornhautsuspension
15. 6. 61	Im Injektionsbereich noch Trübung
16. 6. 61	Immer noch zarte Trübung vorhanden
17. 6. 61	Cornea jetzt völlig klar
18. 6. 61	Cornea klar

VERSUCHSERGEBNISSE

1. Versuchsreihe

Erstinjektion	Reinjektion	Reaktion
natives Schweineserum	denat. Schweineserum	positiv
natives Pferdeserum	denat. Pferdeserum	positiv
natives Rinderserum	denat. Rinderserum	positiv
natives Ziegenserum	denat. Ziegenserum	positiv
natives Taubenserum	denat. Taubenserum	positiv

Die erste Gruppe unserer Serie umfasste die Versuche, die sich mit der Injektion von nativem und Reinjektion von denaturiertem homologem Serum in die Kaninchen cornea beschäftigten. Dazu wurden 5 Tiere verwendet, wobei bei vier Tieren am 9. Tag nach der Erstinjektion eine gemischte Injektion mit darauffolgender Hornhauttrübung und Vascularisation auftrat. Bei einem Tier zeigte sich keinerlei Reaktion, was damit zu erklären ist, daß die gesamte Antigenmenge bereits resorbiert worden war, ehe es zum Eintritt einer Antigen-Antikörperreaktion kommen konnte. Die Reinjektion erfolgte am 14. Tag. Bei Inspektion des Bulbus nach 24 Stunden fand sich bei allen Tieren eine intensive Trübung der Cornea, die in den folgenden Tagen an Dichte und Ausdehnung zunahm. Die Trübung war von einer conjunctivalen und ciliaren Injektion mit

nachfolgender Vascularisation begleitet.

Damit konnten wir die Versuchsergebnisse von GRENZ, der seine Untersuchungen mit Hornhautsuspensionen durchgeführt hatte, auch bei Verwendung von Serum untermauern.

2. Versuchsreihe

Erstinjektion	Reinjektion	Reaktion
denat. Rinderserum	natives Rinderserum	negativ
denat. Hundeserum	natives Hundeserum	negativ
denat. Pferdeserum	natives Pferdeserum	negativ
denat. Menschenserum	natives Menschenserum	verzögert
denat. Hammelserum	natives Hammelserum	negativ

Die zweite Gruppe konnte die Versuchsergebnisse von STEGER bestätigen, die in der umgekehrten Versuchsanordnung bestanden. Dabei wurden wieder 5 Tiere verwendet, denen bei der Erstinjektion denaturierte Seren von verschiedenen Spendern intracorneal injiziert wurden. Hierbei reagierten wieder 4 Tiere auf die Erstinjektion mit einer anaphylaktischen Keratitis, während bei einem Tier die Reaktion ausblieb. Auf die Reinjektion mit nativem homologem Serum fand sich bei 4 Tieren nach 24 Stunden ein völlig reizfreier Bulbus, während bei einem Tier, das Menschenserum erhalten hatte, eine Trübung im Quaddelbereich bestand, die sich erst nach 6 Tagen völlig zurückbildete.

3. Versuchsreihe

a)

Erstinjektion	Reinjektion	Reaktion
natives Ziegenserum	natives Menschenserum	negativ
natives Hammelserum	natives Menschenserum	negativ
natives Hundeserum	natives Menschenserum	verzögert
natives Pferdeserum	natives Menschenserum	negativ

3. Versuchsreihe

b)

Erstinjektion	Reinjektion	Reaktion
denat. Ziegenserum	natives Menschenserum	negativ
denat. Hammelserum	natives Menschenserum	negativ
denat. Hundeserum	natives Menschenserum	verzögert
denat. Pferdeserum	natives Menschenserum	negativ

Aus diesem Grunde wurde eine Serie angeschlossen, die die Frage klären sollte, ob es sich dabei um eine verzögerte Resorption oder doch um eine Reaktion handelte. Zu diesem Zweck wurden jeweils 4 Tiere verwendet. Die erste Gruppe erhielt als Erstinjektion natives Serum von verschiedenen Spendern, die zweite Gruppe denaturiertes Serum von den gleichen Tieren. Alle Tiere zeigten auf die Erstinjektion eine anaphylaktische Keratitis. Nach 14 Tagen wurde bei allen Tieren natives Menschenserum zur Reinjektion verwendet. In jeder der beiden Gruppen zeigte sich bei einem Tier nach 24 Stunden eine Trübung im Quaddelbereich, während die restlichen 6 Tiere klare Hornhäute aufwiesen. Die Trübung bildete sich bei den beiden Tieren erst nach 6 Tagen völlig zurück, ohne vorher an Ausdehnung und Intensität zugenommen zu haben. Es handelte sich somit um eine verzögerte Resorption. Nach Erstinjektion von nativem Menschenserum konnte oben beschriebene Beobachtung nie gemacht werden.

4. Versuchsreihe

Erstinjektion	Reinjektion	Reaktion
denat. Rinderserum	natives Pferdeserum	negativ
denat. Rinderserum	natives Ziegenserum	negativ
denat. Rinderserum	natives Taubenserum	negativ
denat. Rinderserum	natives Hammelserum	negativ
denat. Rinderserum	natives Rinderserum	negativ

In einer weiteren Versuchsgruppe wurde 5 Tieren denaturiertes Rinderserum appliziert. Bei 3 Tieren wurde eine anaphylaktische Keratitis beobachtet, bei den übrigen Kaninchen blieb die Cornea klar. Die Reinjektion wurde mit nativem heterologem Serum durchgeführt, wobei nach 24 Stunden die Hornhäute aller Tiere vollkommen klar waren. Auch in den folgenden Tagen blieb der Befund an der Cornea der gleiche. Zur Kontrolle injizierten wir bei einem Tier bei der Reinjektion natives homologes Serum, wobei in Übereinstimmung mit den vorangegangenen Versuchen auch hier die Reaktion ausblieb.

5. Versuchsreihe

Erstinjektion	Reinjektion	Reaktion
denaturierte Hornhautsuspension		
Schwein	Rind	positiv
Schwein	Rind	positiv
Schwein	Hammel	positiv
Rind	Rind	positiv!
Rind	Hammel	positiv
Rind	Schwein	positiv

Bei unseren beiden letzten Versuchsreihen arbeiteten wir mit Hornhautsuspensionen vom Hammel, Rind und Schwein. Dabei wurde zuerst 5 Tieren sowohl zur Erst- als auch zur Reinjektion denaturierter Hornhautbrei verwendet, wobei aber zur Reinjektion die Hornhautsuspension einer heterologen Tierart benutzt wurde. Bei einem Kontrolltier wurde zur Reinjektion die homologe Hornhautsuspension verwendet. Auf die Erstinjektion reagierten alle Tiere mit einer Hornhauttrübung. 24 Stunden nach der Reinjektion zeigten alle Tiere eine schwere lokale anaphylaktische Entzündung in Form einer conjunctivalen und ciliaren Injektion mit Hornhauttrübung und nachfolgender Vascularisation. Das Kontrolltier wies eine Hornhauttrübung auf, die noch intensiver war als die der anderen Tiere. Alle Erscheinungen bildeten sich nur ganz allmählich wieder zurück. Somit konnten wir die von GRENZ erstmals beschriebene Tatsache bestätigen, daß bei dieser Versuchsanordnung eine Reaktion im Sinne einer anaphylaktischen Entzündung der Cornea auftritt.

6. Versuchsreihe

Erstinjektion	Reinjektion	Reaktion
Hornhautsuspension		
denat. Rind	nativ Rind	negativ
denat. Schwein	nativ Schwein	negativ
denat. Rind	nativ Rind	negativ

Abschließend wurde noch folgende Versuchsanordnung getroffen: Erstinjektion von denaturiertem Hornhautbrei vom Schwein und Rind. - Reinjektion von unvorbehandelter homologer Hornhautsuspension. In Übereinstimmung mit der gleichen Versuchsanordnung die wir mit Serum durchgeführt haben konnten wir feststellen, daß auch bei Verwendung von Hornhautsuspension die anaphylaktische Reaktion ausbleibt.

DISKUSSION DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die aus diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse sollen nun noch einmal kurz zusammengestellt werden und die sich daraus ergebenden Folgerungen diskutiert werden.

- 1.) Bei der Injektion von nativem und Reinjektion von denaturiertem homologem Serum tritt nach 24 Stunden eine anaphylaktische Reaktion im Sinn einer Keratitis anaphylactica auf. Dieses Phänomen konnte GRENZ auch bei Verwendung von Corneasuspensionen nachweisen.
- 2.) Bei der Injektion von denaturiertem und Reinjektion von nativem homologem Serum bleibt, wie nun endgültig festgestellt werden konnte, die anaphylaktische Reaktion aus.
- 3.) Bei der Injektion von denaturierter Corneasuspension und Reinjektion von nativer homologer Corneasuspension ist ebenfalls keine anaphylaktische Reaktion auslösbar.

Diese Art der eben beschriebenen Reaktionsweise schien uns bemerkenswert, zumal sich in der einschlägigen Literatur ähnliche Versuche die sich auf den 1. Teil unserer Versuchsanordnung beziehen nicht erwähnt worden sind. Wir wollen nun versuchen eine Deutungsweise der auf den ersten Blick paradox erscheinenden Ergebnisse zu finden.

Zuerst wollen wir uns der sich nach den Spezifitätsgesetzen verhaltenden Versuchsanordnung zuwenden, nämlich den Ergebnissen, bei denen zur Erstinjektion denaturiertes und zur Reinjektion natives homologes Serum bzw. Corneasuspension benutzt wurde. Wie eingangs schon kurz geschildert wurde, besitzen alle Eiweißkörper eine Artspezifität, d.h. es tritt nur dann eine anaphylaktische Reaktion ein, wenn zur Reinjektion derselbe Eiweißkörper zur Anwendung kommt wie der zur Sensibilisierung benutzte. Erfahren nun die Eiweißkörper irreversible intramolekulare Änderungen ihrer Struktur, entweder durch Kochen oder durch chemische Beeinflussung, in unserem Falle wurde die Denaturierung mit Formaldehyd und Alkohol erreicht, so geht die Artspezifität zugunsten einer neu auftretenden Spezifität, die sich als Zustandsspezifität darstellt, verloren. LANDSTEINER und PRASEK erreichten durch Behandlung mit alkoholischen Säuren einen Verlust der Artspezifität der Eiweißkörper. Ein mit derart verändertem Pferdeeisweiß hergestelltes Kaninchenimmenserum reagierte mit analog modifiziertem Serumweiß verschiedener Tierarten z.B. mit Rinder, Menschen, Huhn und Kaninchenserum selbst mit Pflanzeneiweiß aber nicht mit unverändertem Pferdeeisweiß unter Komplementbindung. In Analogie zu den eben erwähnten Versuchen können wir die von uns durchgeführten Versuche werten, bei denen wir für die Erstinjektion denaturiertes Serum und für die Reinjektion unverändertes Serumweiß benutzten. Durch den Denaturierungsprozess

war das Serumeiweiß durch die Anlagerung des Formaldehyds an den aromatischen Kern seiner Artspezifität verlustig gegangen und an deren Stelle die Zustandsspezifität gerückt. Die anaphylaktische Reaktion in Form der Keratitis parenchymatosa blieb also aus, da nur Antikörper gegen denaturiertes Eiweiß gebildet worden waren und nicht gegen unverändertes Serumeiweiß.

Wir wenden uns nun der Diskussion der zweiten Gruppe der Versuchsergebnisse zu, bei denen zur Erstinjektion natives und zur Reinjektion denaturiertes homologes Serum verwendet wurde und bei der eine anaphylaktische Reaktion beobachtet werden konnte. Im Folgenden wollen wir versuchen eine Deutungsweise dieses Phänomen zu finden. Wie wir wissen sind alle organischen antigenen Stoffe die in der Natur vorkommen im chemischen Sinn nicht rein. Es seien z. B. das Eiereiweiß, das Kasein, Mehl und Pollen angeführt. Es ist daher anzunehmen, daß Überkreuzreaktionen von Antikörpern gegen gemeinschaftliche Teilantigene vorkommen. Aber auch dann, wenn das Antigen eine chemisch reine Substanz ist, besitzt das Molekül verschiedene determinante Gruppen. Schon in der Einleitung wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die in der Natur vorkommenden Antigene multivalent sind, d. h. sie besitzen mehrere untereinander verschiedene determinante Gruppen. Ein Antigen kann also mehrere untereinander verschiedene Antikörper erzeugen. Erfolgt z. B. eine Sensibilisierung durch ein einziges Antigen mit den determinanten Gruppen a, b, c wie das von F. HAUROWITZ 1942 schon beschrieben worden ist, so führt dieses zur Bildung mehrerer Antikörper wie Anti a, b, c, ab, ac, bc..... HAUROWITZ geht sogar soweit anzunehmen, daß vollkommen angepasste Antikörper anscheinend überhaupt nicht vorkommen, sondern nur Antikörper, die einem Teil der determinanten Antigenstrukturen anpaßt sind. Benutzt man also einen Eiweißkörper als Antigen, so werden eine Vielzahl von Antikörpern erzeugt, deren Spezifität zum Eiweißantigen verschieden stark ausgeprägt ist. Beziehen wir nun diese Erkenntnisse auf unsere Versuchsergebnisse, so kann man sich vorstellen, daß bei der Erstinjektion von nativem Serumeiweiß mehrere untereinander verschiedene Antikörper gebildet wurden. Bei der Reinjektion ging nun eine Gruppe dieser Antikörper mit dem denaturierten Serumeiweiß eine Antigen-Antikörperreaktion ein.

Es könnte nun mit Recht die Frage aufgeworfen werden, warum im ersten Fall (Erstinjektion denat.-Reinjektion natives homologes Serum) keine anaphylaktische Reaktion eingetreten ist. Es ist anzunehmen, daß das Wirkungsspektrum des Eiweißes durch den Denaturierungsprozess erheblich eingeschränkt worden ist.

4.) Bei der Injektion von denaturiertem Serum und Reinjektion von nativem heterologem Serum bleibt ebenfalls die anaphylaktische Reaktion aus. Die Begründung des Ausbleibens der Antigen-Antikörperreaktion ist der unter 1.) aufgeführten Erklärung zu entnehmen.

5.) In Übereinstimmung mit GRENZ konnten wir nach Sensibilisierung eines Tieres mit denaturierter Corneasuspension und Zweitinjektion mit dena-

turiertem Corneaparenchym einer heterologen Tierart eine anaphylaktische Reaktion auszulösen.

Wie oben schon ausführlich beschrieben wurde, hat durch den Denaturierungsprozess eine Aufhebung der Artspezifität stattgefunden und es war deshalb möglich, durch Reinjektion mit einer heterologen denaturierten Corneasuspension nach vorangegangener Sensibilisierung mit denaturierter Corneasuspension einer bestimmten Tierart den 2. Teil des Wessely Phänomens auszulösen.

ZUSAMMENFASSUNG

Abschließend soll noch ein kurzer chronologisch geordneter Gesamtüberblick über alle bisher an der Universitätsaugenklinik München unter Leitung von Prof. Merté durchgeführten Versuche über die anaphylaktischen Reaktionen bei Verwendung von Seren und Hornhautsuspensionen an der Kaninchencornea gegeben werden.

1956 Stimpfl injizierte in die Kaninchencornea bisher noch nicht verwendete Seren wie das Serum vom Mensch, Karpfen, Affen, Frosch, Huhn, Lama, Katze, Schaf, Schwein, Taube, Zebra und Ziege. Zur Erst- und Reinjektion wurde jeweils das native homologe Serum verwendet. In allen Fällen konnte eine anaphylaktische Keratitis ausgelöst werden. Zusätzlich wurden die Seren der Spender und der Versuchstiere papierelektrophoretisch untersucht, um die Eiweißfraktionen in qualitativer und quantitativer Hinsicht zu prüfen.

1959 Peters untersuchte den Einfluß der Artspezifität von Seren auf die anaphylaktische Reaktion am Auge. Dazu wurden denaturierte Seren vom Schaf, Rind, Ziege, Hund, Katze, Kaninchen und Taube benutzt. In der ersten Versuchsreihe wurde nur jeweils ein Auge mit denaturiertem Serum behandelt, wobei nach 14 Tagen die typische anaphylaktische Reaktion eintrat. In der zweiten Versuchsreihe wurde eine Reinjektion mit denaturiertem Serum derselben Tierart vorgenommen, wobei bereits nach 24 Stunden die anaphylaktischen Erscheinungen zu beobachten waren.

1960 Merté nahm eine Modifikation des Wessely'schen Versuches vor. Es wurde an Stelle des Serums eine Suspension von unvorbehandeltem Rinderhornhautstroma sowohl zur Erst- als auch zur Reinjektion verwendet. Die Versuche dienten dazu um festzustellen, ob überhaupt mit Hornhautsuspension eine anaphylaktische Reaktion auszulösen ist. Auf die Reinjektion antworteten alle Tiere mit einer

Keratitis anaphylactica.

Bei der zweiten Versuchsanordnung wurde eine Suspension aus denaturiertem Hornhautgewebe verwendet, wobei sowohl zur Erst- als auch zur Reinjektion Corneagewebe der gleichen Tierart benutzt wurde. Auch bei dieser Versuchsanordnung konnte eine anaphylaktische Keratitis ausgelöst werden.

Ergänzend wurde noch eine weitere Versuchsgruppe angeschlossen, bei der zur Erst- und Reinjektion denaturiertes Hornhautgewebe vom Versuchstier (Kaninchen) verwendet wurde. Auch hierbei konnte eine typische Keratitis erzeugt werden.

1961 Steger

dehnte die Untersuchungen dahingehend aus, indem zur Reinjektion denaturiertes heterologes Serum verwendet wurde. Auch hier konnte das gewohnte Bild der Keratitis anaphylactica beobachtet werden.

Ergänzend wurde noch eine weitere Versuchsanordnung durchgeführt. Zur Erstinjektion wurde ein denaturiertes Serum appliziert, während zur Reinjektion natives homologes Serum zur Anwendung kam. Hierbei zeigte sich keinerlei Reaktion an der Cornea.

1962 Grenz

beschäftigte sich in seinen Untersuchungen mit der Wirkung von unvorbehandelten und denaturierten Corneasuspensionen von verschiedensten Tierspezies auf die Cornea. Dabei wurden 6 Versuchsgruppen durchgeführt.

- a) Zur Erst- und Reinjektion wurde native Corneasuspension derselben Tierart verwendet. Es konnte eine Keratitis anaphylactica erzeugt werden.
- b) Bei der nun folgenden Gruppe wurde für beide Injektionen denaturierte Corneasuspension derselben Tierart verwendet. Auch hier gelang die Erzeugung einer Keratitis anaphylactica.
- c) Der Versuch wurde nun so modifiziert, daß zur Erstinjektion native Corneasuspension und zur Reinjektion denaturierte Hornhautsuspension derselben Tierart zur Anwendung kam. Es wurde eine anaphylaktische Keratitis beobachtet.
- d) Bei der umgekehrten Versuchsanordnung: Injektion von denaturierter Corneasuspension und Reinjektion von nativer homologer Suspension konnte keine anaphylaktische Keratitis erzeugt werden.
- e) Die beiden letzten Versuchsanordnungen wurden nun mit heterologen Hornhautsuspensionen durchgeführt. Zuerst wurde sowohl zur Erst- als auch zur Reinjektion denaturiertes Hornhautparenchym verwendet, wobei das zu erwartende Wessely-Phänomen Teil 2 auftrat. Abschließend wurde für beide Injektio-

nen native Hornhautsuspensionen benutzt, wobei keine Reaktion eintrat.

1963 Eigene Untersuchungen

fügten nun noch die beiden fehlenden Versuchsanordnungen hinzu. Bei der ersten Versuchsgruppe wurde zur Erstinjektion natives Serum verwendet, zur Reinjektion benutzten wir denaturiertes homologes Serum. Dabei konnte eine Keratitis anaphylactica ausgelöst werden. Ergänzend fügten wir noch die folgende Versuchsanordnung hinzu: Erstinjektion von denaturiertem Serum-Reinjektion von nativem heterologem Serum. Dabei konnte keine anaphylaktische Reaktion beobachtet werden.

- Abderhalden, R- Grundriss der Allergie (1950) Basel
- Biedl, A und Kraus, R- Experimentelle Studien über Anaphylaxie
Wien. klin. Wschr. Nr. 11 (1909)
- Braun, R- Immunbiologische Untersuchungen zur Frage
der Überempfindlichkeit gegen Linseneiweiß
Arch. Augenheilk. 105, 122 (1932)
- Doerr, L- Z. Immun.-Forsch. 2. Teil (1910)
- Doerr, L- Über Anaphylaxie
Wien. klin. Wschr. Jg. 21, Nr. 13, 415 (1908)
- Fröhlich, A- Über lokale gewebliche Anaphylaxie
Z. Immun.-Forsch. 20, 476 (1914)
- Grüter, W- Anaphylaktische Versuche mit Augenbakterien
Ber. dtsch. ophthal. Ges. 39, 18 (1913)
- Grenz, D- Untersuchungen über Auslösung anaphylaktischer
Reaktionen mit Suspensionen von Corneagewebe
verschiedener Tierarten an der Cornea von Kanin-
chen. München 1963
- Hansen, K- Allergie
Georg Thieme Verlag (1957)
- Köllner- Untersuchungen über anaphylaktische Hornhaut-
entzündung, besonders über den Einfluß des Lebens-
alters. Arch. Augenheilk. 71, 183 (1913)
- Kraupa, E- Die antigene Wirkung der Hornhautsubstanz
Albrecht v. Graefe Arch. Ophth. 80, 489 (1912)
- Kraus, R; Doerr, R u.
Dr. Sohma Über Anaphylaxie, hervorgerufen durch Organextrak-
te. Wien. klin. Wschr. Jg. 21, 1084, (1908)
- Krusius, F Überempfindlichkeitsversuche vom Auge aus
Arch. Augenheilk. Bd. 67, S6, (1910)
- Kümmell, R Über anaphylaktische Erscheinungen am Auge.
Albrecht v. Graefe Arch. Ophthal. 73, 393 (1910)
- Landsteiner, K Theorien der Antikörperbildung
Wien. klin. Wschr. Nr. 47 (1909)

Landsteiner, K	Die Spezifität serologischer Reaktionen Berlin (1933)
Landsteiner, K u. Jablons, B	Über Bildung von Antikörpern gegen verändertes art-eigenes Eiweiß. Z. Immun.-Forsch. 20 (1914)
Landsteiner, K u. Jablons, B	Über die Antigeneigenschaften von acetyliertem Eiweiß. Z. Immun.-Forsch. 21, 193 (1914)
Landsteiner, K u. Prasek, E	Über Säureflockung von Blutstromata Z. Immun.-Forsch. Bd. 20, 211 (1913)
Landsteiner, K u. Prasek, E	Über die Aufhebung der Artspezifität von Serumeiweiß Z. Immun.-Forsch. Bd. 20, (1913)
Löwenstein, A	Tierversuche zur Frage der Entstehung der Keratitis parenchymatosa Klin. Mbl. Augenheilk. 78, 73 (1927)
Löwenstein, A-	Allergische Augenerkrankungen Basel (1938)
Löwenstein, A-	Keratitis parenchymatosa anaphylactica Klin. Mbl. Augenheilk. 101, 432 (1938)
Merté, H-J	Wirkung von Antihistaminstoffen im Tierversuch Ber. Opth. Ges. Bd. 58, 317 (1951)
Merté, H-J	Experimentelle Untersuchungen über einige Probleme der Hornhautanaphylaxie. Ein Beitrag zur Pathologie der Keratitis parenchymatosa und zu deren Therapie. München 1953
Miescher, P u. Vorlaender, K-	Die Immunpathologie in Klinik und Forschung Jena (1957)
Obermeyer, F u. E.P. Pick -	Über die chemischen Grundlagen der Arteigenschaft der Eiweißkörper Wien. klin. Wschr. Nr. 12 (1906)
Obermeyer, F u. E.P. Pick -	Biologisch chemische Studie über das Eiklar Wien. klin. Rundschau, Jg. 26, 278 (1902)
Peters, E	Auslösung der Keratitis anaphylactica durch der Artspezifität beraubte Seren München 1959
Pfeiffer, H	Über das Verhalten der Körpertemperatur nach Injektion und nach Reinjektion von artfremden Seren Wien. klin. Wschr. Nr. 36, (1909)
Pfeiffer, H u. Mita, S	Studien über Eiweißanaphylaxie Z. Immun.-Forsch. Bd. 4, Heft 4 (1910)

- Pfeiffer, H u.
Mita, S Zur Kenntnis der Eiweißanaphylaxie
Z. Immun. Forsch., Bd. 4 Heft 5 (1910)
- Pick, E. P. u.
Yamanouchi, T Chemische u. experimentelle Beiträge zum
Studium der Anaphylaxie. Z. Immun.-Forsch.
1, 676. (1909)
- Riehm, W Vier Gesetzmäßigkeiten und die hämatogene
Absiedlung von Anaphylaktogenen und ihr Einfluß
auf die Metastasenlokalisation bei der hämatogenen
Tbc.
- Riehm, W Z. Immun.-Forsch. 82, 241. (1934)
Graefes Arch. Augenheilk. 123., 381 (1930)
- Riehm, W Vortrag der dtsh. ophthalm. Ges. 48, 217, (1930)
- Riehm, W Anaphylaxie und Keratitis parenchymatosa
Klin. Mbl. Augenheilk. 82, 648, (1929)
- Riehm, W Die Pathogenese der Keratitis parenchymatosa
im Lichte der Allergieforschung. Klin. Mbl.
Augenheilk. 120, 50, (1952)
- Riehm, W Mitteilungen über elektive Sensibilisierung
Arch. Augenheilk. 105, 84, (1932)
- Riehm, W Arch. Augenheilk. 99, 438, (1928)
- Römer, P. u.
Gebb, H Beiträge zur Frage der Anaphylaxie durch
Linseneiweiß und durch Eiweiß aus anderen Ge-
weben des Auges. Arch. Augenheilk. 81, 367,
(1912)
- Sattler, C. H. Untersuchungen über die Wirkung von Blutseren
nach Injektion ins Auge
Arch. Augenheilk. 64, 390, (1909)
- Sauerbeck, E Die Krise in der Immunität
Kleinhardt, Leipzig, (1909)
- Schick, F Spezielle Immunitätsverhältnisse am Auge
Kurzes Handbuch f. Ophtal. Bd. 7
Springer, Berlin, (1932)
- Schick, F Kann die Keratitis parenchymatosa auf anaphy-
laktischen Zuständen beruhen?
Z. Augenheilk. 32, 95, (1914)

- Schick, F u.
Dold, H Immunität und Auge im kurzen Handbuch f.
Ophthalmologie, Bd. 7, 401, (1934)
- Schittenhelm, A u.
Ströbel Über die Giftigkeit arteigener Eiweißabbauprodukte
Z. exp. Path. Ther. 11, 108, (1912)
- Steger, K Untersuchungen über Hornhautanaphylaxie unter
Verwendung denaturierter Seren verschiedener Tier-
spezies. München, 1961
- Stimpfl, S Untersuchungen zur Frage der Verwendbarkeit
verschiedener artfremder Seren zur Auslösung
einer Keratitis anaphylactica am Kaninchenauge
unter besonderer Berücksichtigung der Papierelek-
trophorese. München, 1956
- Szily, v. A Bedeutung der Anaphylaxie in der Augenheilkunde
Klin. Mbl. Augenheilk. 51, 164, (1913)
- Szily, v. A Zur Literatur über Anaphylaxie in der Augenheilk.
Klin. Mbl. Augenheilk. 51, 509, (1913)
- Szily, A. v. u.
Arisawa, U Die Anaphylaxie in der Augenheilkunde
Stuttgart, Ferdinand Enke, 1914
- Thomsen, O- Studien über Anaphylaxie
Z. Immun.-Forsch. 26, 213 (1917)
- Volk, R u.
Kraus, R. - Zur Frage der Serumanaphylaxie
Z. Immun.-Forsch. Bd. 1731, (1909)
- Wessely, K Experimentelle Erzeugung einer parenchymatösen
Keratitis durch artfremde Seren
Münchener med. Wschr. Jg. 58, Nr. 32, 713 (1911)
- Wessely, K- Zur Frage der anaphylaktischen Erscheinungen
an der Cornea
Klin. Mbl. Augenheilk. 51, 508, (1913)
- Zade Untersuchungen über Anaphylaxie am Auge.
Ber. ophth. Ges. Heidelberg, Bd. 39, 13 (1913)

NACHTRAG

Schmid, F	Fortschr. Med. 82. Jg. (1964) Nr. 13 Antigene
Schmid, F	Fortschr. Med. 82. Jg. (1964) Nr. 17 Antikörper (1)
Schmid, F	Fortschr. Med. 82. Jg. (1964) Nr. 17 Antikörper (2)
Schmid, F	Fortschr. Med. 82. Jg. (1964) Nr. 18 Antigene Determinanten (1)
Schmid, F	Fortschr. Med. 82. Jg. (1964) Nr. 18 Antigene Determinanten (2)
Vorlaender, K.O.	Fortschr. Med. 82. Jg. (1964) Nr. 10 Was versteht man unter Auto-Aggressions- Krankheiten?

Für die Erlaubnis zur Benutzung des Laboratoriums bin ich Herrn Prof. Dr. med. W. Rohrschneider zu Dank verpflichtet. Herrn Prof. Dr. med. H. J. Merté danke ich besonders für die Überlassung des Themas sowie für die liebenswürdige Unterstützung während meiner Arbeiten.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 28.2.1933 als Tochter des Oberregierungsrates Dr. Richard Schwechten und seiner Ehefrau Dr. Charlotte Schwechten geb. Auerswald in Berlin geboren.

Nach einem vierjährigen Besuch der Volksschule in Berlin- Baumschulenweg wechselte ich in die dortige Oberschule f. Mädchen über, um im Jahre 1951 das Abitur abzulegen.

Im September 1951 begann ich an der Humboldt-Universität in Berlin Medizin zu studieren. Nach einem viersemestrigen vorklinischen Studium machte ich im Sommer 1953 das Physikum. Im November 1953 nahm ich das klinische Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Alle klinischen Vorlesungen mit Ausnahme die des Sommersemesters 1957, die ich an der Philipps-Universität in Marburg hörte, belegte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität. Im Februar 1958 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.

Nach zweijähriger Tätigkeit als Medizinalassistentin erhielt ich im April 1960 die Bestallung als Arzt. Im Juni 1960 heiratete ich Dipl. Ing. L. Bräuer und gab nach der Geburt meines Sohnes zunächst die ärztliche Tätigkeit auf.

Das Thema für die vorliegende Dissertation erhielt ich aus der Augenklinik der Universität München.

Direktor: Prof. Dr. med. W. Rohrschneider.

